



VALOR DE LA PTH COMO PREDICTOR DE LA NECESIDAD DE TRATAMIENTO PARA LA HIPOCALCEMIA POST-TIROIDECTOMÍA

TESIS DOCTORAL

DOCTORANDO

Alejandro Castro Calvo

DIRECTORES

Prof. Javier Gavilán Bouzas

Dr. Luis Lassaletta Atienza

Madrid, 2015

AGRADECIMIENTOS

El principal responsable de que este trabajo haya llegado a su fin es el Prof. Javier Gavilán. Él es el que me ha enseñado que “un cirujano empieza a saber operar tiroides cuando deja de preocuparse por los recurrentes y empieza a preocuparse por la hipocalcemia”. Él es también la persona que más me ha insistido en que este estudio se convirtiera en el tema de mi tesis doctoral. Desde siempre ha sido un jefe que, lejos de cortarme las alas, ha ido añadiéndoles cada vez más plumas para facilitarme el vuelo. Mi agradecimiento y lealtad nunca serán suficientes.

Tengo que agradecer también al Dr. Luis Lassaletta su empuje y su guía durante mis inicios en el mundo de la investigación científica. Gracias a él, y a la simbiosis que establecimos en mis últimos años de residencia, trabajando juntos en el campo de los implantes cocleares, aprendí a rentabilizar mi esfuerzo y a valorar la investigación como complemento indispensable para mejorar la asistencia a mis pacientes.

Sería injusto no nombrar aquí al Dr. Ricardo Bernáldez, que fue mi tutor durante los dos primeros años de residencia y que, junto con el Dr. Antonio del Palacio, condujeron mis primeros pasos en la senda de la cirugía tiroidea. Nunca olvidaré que “las paratiroides son amigas de la grasa”.

La ayuda de todos los miembros del Servicio de Otorrinolaringología en el que trabajo (médicos y personal de enfermería), y especialmente la de la Dra. Laura del

Río y los residentes de aquella época, fue fundamental durante el periodo de recogida de datos para llevar a cabo esta investigación.

Mi agradecimiento debe extenderse a todos los componentes del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario La Paz, tanto adjuntos como residentes, por su confianza al remitirme pacientes y por sus continuas enseñanzas en cuanto al manejo de la patología tiroidea y paratiroidea. Debo hacer una mención especial a tres personas: la Dra. Cristina Álvarez Escolá me ha contagiado su pasión por la patología tiroidea en general y por el cáncer de tiroides en particular, y se ha convertido en una buena amiga. El Dr. Garcilaso Riesco continúa honrándome cada día al permitirme participar en sus proyectos de investigación. El Dr. Alberto Fernández colaboró de forma fundamental para desarrollar el algoritmo de manejo de hipocalcemia antes de comenzar con este estudio; espero que nuestros caminos profesionales vuelvan a coincidir algún día.

Por supuesto, mis padres han desempeñado un papel fundamental en mi educación, y en inculcarme la cultura del trabajo y las ganas de que las cosas mejoren y se hagan lo mejor posible.

Mis maestros y mi familia han hecho de mí lo que soy. Conseguir la admiración de Ruth es la razón por la que intento mejorar cada día. Su apoyo y su paciencia infinita han hecho posible la finalización de este proyecto.

ÍNDICE

Introducción	1
Metabolismo del calcio	3
<i>La hormona paratiroidea</i>	<i>5</i>
Determinación clínica de PTH	8
Cirugía de la glándula tiroides.....	10
<i>Indicaciones quirúrgicas de la patología tiroidea</i>	<i>11</i>
<i>Técnica de la tiroidectomía.....</i>	<i>12</i>
<i>Complicaciones de la tiroidectomía</i>	<i>13</i>
Hipoparatiroidismo post-tiroidectomía.....	15
<i>Clínica y diagnóstico</i>	<i>18</i>
<i>Tratamiento de la hipocalcemia aguda.....</i>	<i>19</i>
Suplementos de calcio	20
Suplementos de vitamina D	21
<i>Opciones de manejo postoperatorio de los pacientes sometidos a tiroidectomía.....</i>	<i>22</i>
Tratamiento rutinario con suplementos	23
Predicción de la necesidad de tratamiento	24
Análisis estadístico mediante curvas ROC	27
<i>Cálculo de la exactitud de un método diagnóstico.....</i>	<i>27</i>
<i>Las curvas ROC.....</i>	<i>29</i>
Métodos de cálculo de las curvas ROC	32
Interpretación de las curvas ROC: el área bajo la curva	33
El área bajo la curva parcial.....	34
<i>Comparación de distintos métodos diagnósticos</i>	<i>35</i>
<i>Determinación de los puntos de corte</i>	<i>36</i>
Justificación, Hipótesis y Objetivos	37
Justificación	39
Hipótesis	39
Objetivos	39

Material y Métodos	41
Diseño del estudio	43
Población de estudio	43
<i>Número de sujetos a estudio y periodo de reclutamiento</i>	43
<i>Criterios de inclusión</i>	44
<i>Criterios de exclusión</i>	44
Procedimiento del estudio y evaluaciones	45
<i>Determinaciones analíticas realizadas para el estudio</i>	45
Determinación de PTHi	46
<i>Manejo postoperatorio de los pacientes durante el estudio</i>	47
<i>Variables del estudio</i>	48
Variables principales	48
Variables secundarias	49
<i>Consideraciones prácticas</i>	50
Análisis estadístico	51
<i>Análisis de curvas ROC</i>	51
<i>Cálculo del tamaño muestral</i>	53
Cálculo del poder estadístico necesario para obtener una determinada sensibilidad	53
Cálculo del poder estadístico necesario para comparar dos áreas bajo la curva ROC	54
Estudio de costes	55
Comité de ética	56
Resultados	57
Fase I	59
<i>Cálculo del tamaño muestral</i>	59
<i>Población incluida</i>	59
<i>Cálculo de la exactitud de las variables evaluadas</i>	63
<i>Comparación de la exactitud de las distintas variables entre sí</i>	64
<i>Variable PTH_{tardía}</i>	65
Determinación de los puntos de corte	65
Cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos	66
<i>Variable Dism_{tardía}</i>	68
Determinación de los puntos de corte	68
Cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos	69
<i>Influencia del momento de extracción de la muestra</i>	70

Fase II	72
<i>Cálculo del tamaño muestral</i>	72
Cálculo de la muestra para alcanzar el poder estadístico necesario.....	72
Cálculo de la muestra necesaria comparar las variables $PTH_{tardía}$ y $Dism_{tardía}$	72
<i>Población incluida</i>	73
<i>Variable $PTH_{tardía}$</i>	76
Cálculo de la exactitud.....	76
Cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos.....	77
<i>Variable $Dism_{tardía}$</i>	79
Cálculo de la exactitud.....	79
Cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos.....	79
<i>Clasificación de los pacientes combinando ambas variables</i>	81
<i>Influencia del momento de la extracción de la muestra</i>	81
<i>Estudio de costes</i>	83
Discusión	85
Fase I.....	87
<i>Población incluida</i>	87
<i>Exactitud de las variables estudiadas</i>	88
<i>Elección entre las distintas variables</i>	88
<i>Puntos de corte para las variables $PTH_{tardía}$ y $Dism_{tardía}$</i>	89
Punto de corte superior: $PTH_{tardía} \geq 24$ pg/mL y $Dism_{tardía} \leq 80\%$	90
Punto de corte inferior: $PTH_{tardía} < 3$ pg/mL y $Dism_{tardía} \geq 98\%$	90
<i>Influencia del momento de extracción de la muestra</i>	91
<i>Modificaciones del protocolo subsecuentes al desarrollo de la fase I</i>	93
Fase II	93
<i>Población incluida</i>	93
<i>Exactitud de las variables</i>	94
<i>Influencia del momento de extracción de la muestra</i>	95
<i>Confirmación de los puntos de corte</i>	96
Propuesta definitiva de manejo de hipocalcemia post-tiroidectomía	97
Estudio de costes.....	98
Aportaciones del estudio frente a la bibliografía previa.....	99
<i>Elección de la característica definitoria de enfermedad</i>	100
<i>Elección de los puntos de corte</i>	101

<i>Robustez estadística del método.....</i>	<i>102</i>
Planteamiento explícito de la hipótesis nula antes de la recogida de datos.....	103
Elección de una muestra representativa.....	103
Establecimiento del diagnóstico verdadero	104
Realización de la prueba evitando sesgos	105
Evaluación de la prueba mediante el análisis de curvas ROC	106
Limitaciones del estudio y opciones de mejora.....	107
<i>Obtención de resultados en el mismo día de la cirugía.....</i>	<i>107</i>
<i>Estratificación según niveles preoperatorios de vitamina D.....</i>	<i>107</i>
<i>Determinación de PTH mediante inmunoensayos de tercera generación</i>	<i>108</i>
Conclusiones	111
Anexos	115
Anexo I: Abreviaturas más frecuentes de este documento.....	117
Anexo II: Hoja de recogida de datos.....	119
Anexo III: Documentos del comité de ética para investigación clínica.....	121
Anexo IV: Nuevo protocolo del servicio de ORL del Hospital La Paz.....	125
Bibliografía.....	127

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

METABOLISMO DEL CALCIO

El mantenimiento de la concentración de calcio en el líquido extracelular depende de la regulación integrada de los flujos de calcio con respecto al tracto intestinal, riñones y hueso. En el hueso se encuentra más del 98% del calcio corporal total, del cual aproximadamente un 1% es intercambiable con el líquido extracelular a través de mecanismos tanto bioquímicos como celulares.

La regulación exacta del calcio sérico está controlada por el propio calcio, a través del receptor-sensor de calcio (CaSR) presente en los órganos diana, así como por diversas hormonas, las más importantes de las cuales son la hormona paratiroidea (PTH) y el calcitriol (1- α ,25-dihidroxicolecalciferol o vitamina D₃, abreviado como 1,25-(OH)₂D₃)¹⁻⁶. A grandes rasgos, la PTH se encarga de las variaciones inmediatas de la calcemia, mientras que la vitamina D se ocupa de mantener los niveles de calcio a más largo plazo.

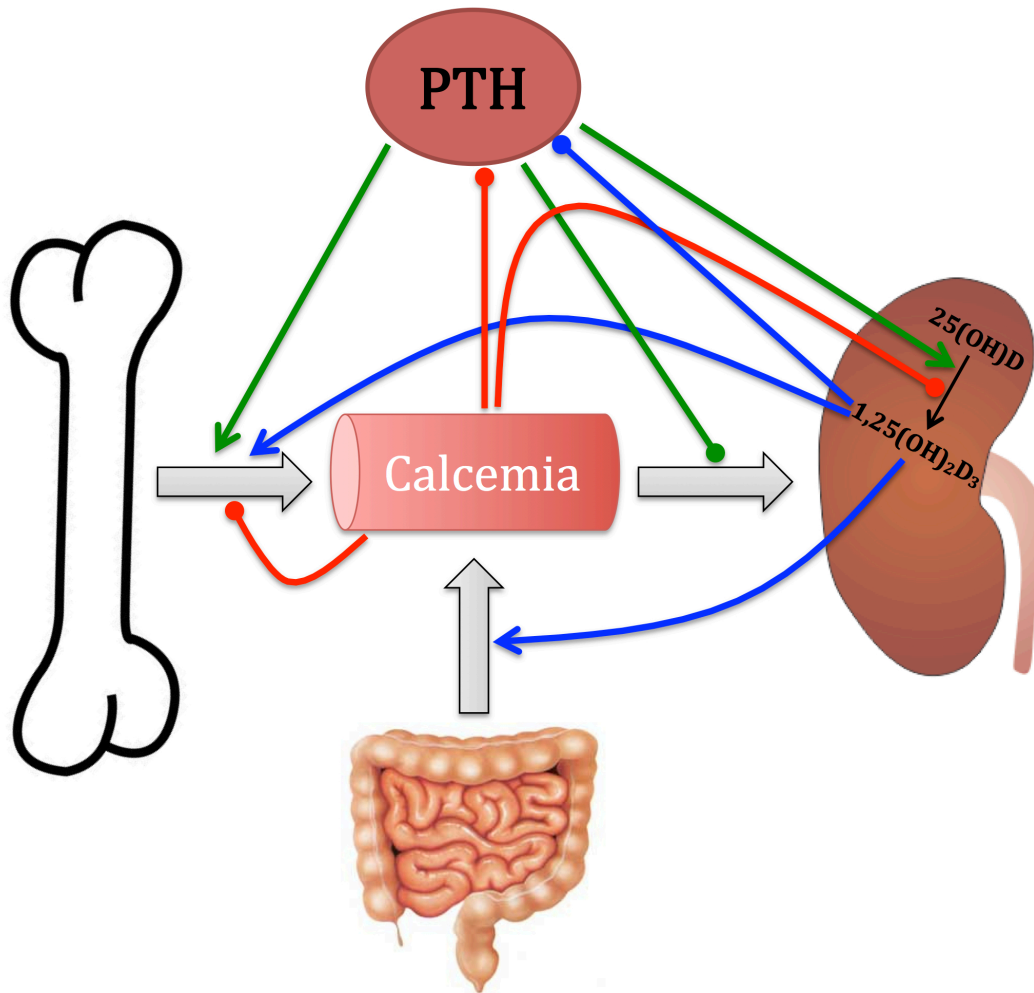
Las fluctuaciones del calcio sérico son reguladas por las glándulas paratiroides mediante cambios en la secreción de PTH. Esta capacidad de las glándulas paratiroides se produce gracias a la presencia del CaSR en las células principales. La interacción del calcio con estos receptores inhibe la liberación de PTH y la proliferación de la célula paratiroidea. La PTH ejerce su función a través del receptor de PTH tipo 1, presente en los órganos diana^{6,7}. Existe un receptor de PTH tipo 2 en el cerebro y en el intestino, cuyo principal ligando es un péptido diferente de la PTH y

cuya función es desconocida^{6,8}. La unión de la PTH al receptor tipo 1 del hueso y del riñón origina un incremento del calcio extracelular mediante tres mecanismos:

- Estímulo directo de la reabsorción de calcio y de la secreción de fósforo en el túbulo distal.
- Favorece la hidroxilación renal de 25(OH)D a 1,25-(OH)₂D₃, que a su vez aumenta la absorción intestinal de calcio y fósforo.
- Incremento de la liberación de calcio y fósforo óseo al líquido extracelular por estímulo de los osteoclastos, tanto por la propia PTH como por la 1,25-(OH)₂D₃.

En el riñón, la interacción del calcio con el CaSR inhibe la hidroxilación de la 25(OH)D. En el hueso el calcio extracelular regula su reabsorción por medio de la unión con el CaSR óseo. El aumento sérico de 1,25-(OH)₂D₃ inhibe a su vez la secreción de PTH por las células paratiroides y su proliferación vía receptor de vitamina D.

El proceso se esquematiza en la siguiente figura. Las líneas que acaban en punta de flecha indican acción activadora y las que acaban en círculos acción inhibidora: las verdes señalan la acción de la PTH, las azules la de la 1,25-(OH)₂D₃, y las rojas la del propio calcio a través del CaSR.



La hormona paratiroidea

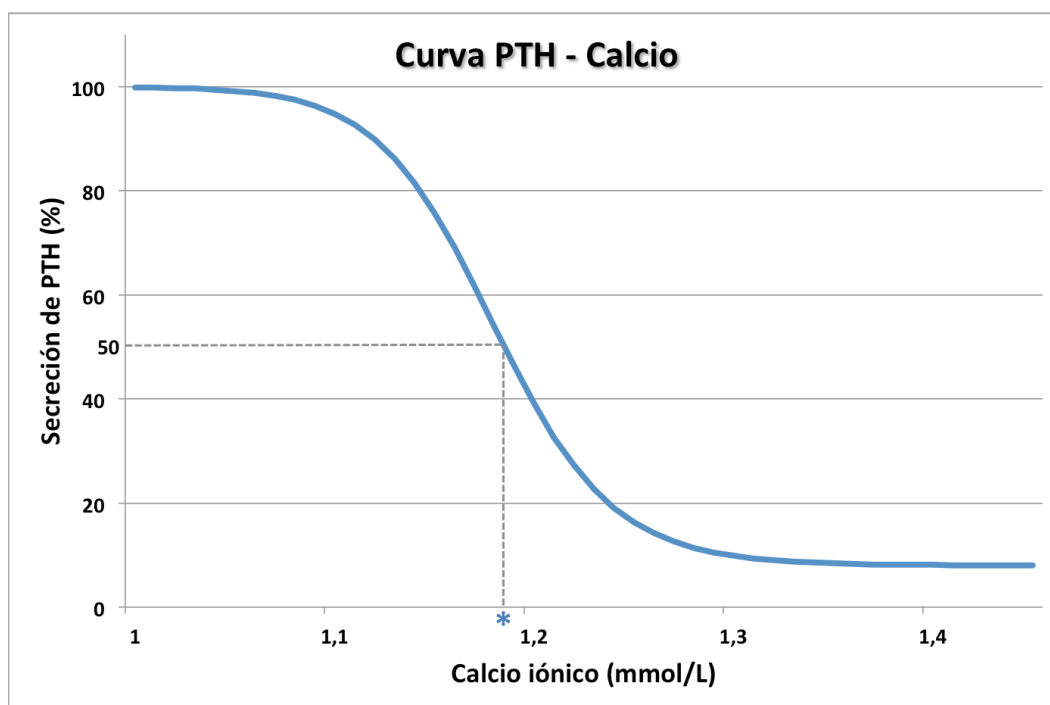
La hormona paratiroidea, parathormona o paratirina (PTH) se sintetiza en los ribosomas como un péptido de 115 aminoácidos conocido como preproPTH. Los 25 aminoácidos de la región N-terminal, denominados péptido señal, son empleados para fijar la preproPTH a la membrana del retículo endoplásmico y transportarla al interior del mismo. Una vez allí, se pierde el péptido señal quedando la proPTH, de 90 aminoácidos y biológicamente inactiva. La proPTH pasa seguidamente al aparato de Golgi, donde pierde los 6 primeros aminoácidos formándose la PTH(1-84). En el aparato de Golgi, la PTH(1-84) se empaqueta en gránulos secretorios^{6,9}.

La PTH(1-84) consta de dos regiones: los primeros 34 aminoácidos son la región amino-terminal y el resto de la molécula se conoce como región carboxi-terminal. La actividad biológica de la PTH reside en la región amino-terminal⁶⁻⁸. Los aminoácidos 3-34 son necesarios para la unión al receptor, mientras que los aminoácidos 1 y 2 son los responsables de su activación⁹.

La degradación de la PTH(1-84) da lugar a fragmentos carboxi-terminales (C-PTH) sin actividad biológica, que pueden conservar parte de los primeros 34 aminoácidos o haber perdido toda la región amino-terminal. Esta degradación puede producirse tanto en el interior de las vesículas de las células paratiroideas antes de su secreción, como en los tejidos periféricos, principalmente en el hígado. Por tanto, en sangre periférica coexisten la PTH(1-84) y fragmentos C-PTH inactivos, no habiéndose descrito la existencia de preproPTH ni de prePTH^{9,10}. El riñón se encarga de eliminar los fragmentos C-PTH, y también participa en el aclaramiento de la propia PTH(1-84).

La vida media de la PTH(1-84) es de tan sólo 2-5 minutos, ya que la degradación hepática la convierte rápidamente en fragmentos C-PTH¹⁰. La vida media de estos fragmentos es mayor, pudiendo llegar a varias horas, por lo que la proporción en sangre periférica es de un 75-95% para los fragmentos C-PTH, mientras que sólo un 5-25% corresponde a la PTH(1-84)⁹. Esta proporción varía en algunas condiciones patológicas. Así, en los pacientes con insuficiencia renal está disminuido el aclaramiento de C-PTH y de PTH(1-84), pero la PTH(1-84) continúa degradándose en el hígado, por lo que la proporción de estos fragmentos aumenta^{7,10,11}.

La secreción de PTH está estrechamente regulada por la calcemia. Estudiando la relación entre la liberación de PTH con respecto a las concentraciones de calcio iónico sérico, se obtiene una curva sigmoide inversa como la de la figura que se muestra a continuación, de manera que la secreción de PTH oscila entre unos niveles máximo y mínimo, entre los cuales pequeñas variaciones en el calcio iónico se traducen en un aumento o disminución de la secreción de PTH. La concentración de calcio iónico que produce una secreción de PTH igual al 50% del máximo se correspondería con el valor de calcio iónico ideal al que tendería la homeostasis (set-point, en inglés)¹²⁻¹⁵. El rango de normalidad de este punto es de 1,1-1,3 mmol/L de calcio iónico.



Las glándulas paratiroides detectan las variaciones de la calcemia a través del CaSR. Cuando el calcio iónico sérico empieza a disminuir se produce una respuesta en segundos por parte de las glándulas paratiroides, que incrementan la secreción de

PTH a partir de sus reservas intracelulares. Al mismo tiempo, la hipocalcemia aumenta los niveles del mRNA de la preproPTH en la célula paratiroidea, con lo que se incrementa la síntesis de PTH que permite mantener el aumento de secreción durante las siguientes horas. Finalmente, la hipocalcemia estimula la proliferación de las células paratiroides, lo que permite que el fenómeno se mantenga durante días^{8,16}.

Determinación clínica de PTH

Las primeras determinaciones de PTH se realizaron por medio de bioensayos, que empleaban procedimientos in vivo o in vitro para medir la actividad biológica relacionada con la activación del receptor de PTH tipo 1. Además del coste, uno de los problemas fundamentales de estos métodos era la incapacidad de diferenciar la activación del receptor por la propia PTH o por el péptido relacionado con la PTH producido en las hipercalcemias de origen tumoral⁹.

Hacia la década de los 60 comienza a emplearse el radioinmunoanálisis (RIA) para la determinación de PTH^{9,11}. La primera generación de RIA utilizaba anticuerpos monoclonales dirigidos contra la región carboxi-terminal de la molécula de PTH. Dado que la actividad biológica de la PTH reside en la región N-terminal, se detectaba la molécula a través de una región biológicamente inactiva¹¹. La utilidad clínica de estos primeros ensayos era limitada, ya que detectaban tanto moléculas de PTH(1-84) como los más abundantes fragmentos C-PTH, y existía un solapamiento significativo entre los valores de PTH obtenidos de poblaciones sanas y de pacientes enfermos de hiper o hipoparatiroidismo^{7,11}. Por este motivo se desarrollaron técnicas de RIA con anticuerpos frente a la región amino-terminal, aunque la afinidad de estos anticuerpos

era baja y, por tanto, su sensibilidad escasa, por lo que su uso clínico fue reducido^{9,11,17}.

En los años 70-80 se desarrollan las técnicas inmunométricas conocidas como “de sándwich” para la detección de PTH. Estos métodos utilizan dos anticuerpos monoclonales diferentes para detectar la molécula de PTH^{9,11,17}: uno de los anticuerpos está fijo sobre una superficie plástica y está dirigido contra a la región carboxi-terminal. Este anticuerpo se encarga de capturar las moléculas de PTH(1-84) y los fragmentos C-PTH que se encuentren en la muestra. Posteriormente, se emplea un segundo anticuerpo, marcado y cuantificable, que está dirigido contra la región amino-terminal de la PTH y que por tanto únicamente se une a las moléculas de PTH intacta. Esta segunda generación de técnicas inmunométricas proporciona una mayor sensibilidad y especificidad que la primera generación de RIA, y mejoró de forma importante el diagnóstico diferencial entre el hiperparatiroidismo primario y la hipercalcemia tumoral^{7,9,11,17}.

El anticuerpo cuantificable de la segunda generación de inmunoanálisis fue inicialmente marcado con sustancias radioactivas (inmunorradiometría, IRMA). Posteriormente se modificó la técnica empleando el marcaje mediante sustancias quimioluminiscentes (ICMA). Las técnicas de ICMA tienen una sensibilidad mayor y un límite de detección menor que las de IRMA, pero su principal ventaja es que consiguieron reducir el tiempo de incubación de casi 24 h a alrededor de 1 hora¹⁰, o incluso a 15-30 min con las técnicas “turbo”^{18,19}. Estos cortos periodos de incubación han permitido el empleo de determinaciones de PTH intraoperatorias.

Los análisis de segunda generación detectan lo que se denominó como PTH intacta (PTH_i). Sin embargo, se demostró que no sólo medían la PTH(1-84), sino también otros fragmentos largos de PTH que habían perdido algún aminoácido, aunque conservaban parte de la región N-terminal. El más abundante de estos fragmentos es la PTH(7-84), que puede antagonizar el efecto de la PTH(1-84) al competir por el receptor^{8,11}. Estos péptidos biológicamente inactivos son especialmente abundantes en los pacientes urémicos, pudiendo llegar a constituir hasta el 50% de lo detectado como PTH_i^{7,8,20}. Por este motivo, se diseñó un anticuerpo dirigido contra los primeros 4 aminoácidos de la región N-terminal de la molécula de PTH(1-84), dando lugar a la tercera generación de análisis, que detectan la denominada PTH biointacta o PTH completa²¹. Sin embargo, los ensayos de tercera generación no han demostrado una utilidad clínica superior a los de segunda generación para el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario^{7,22}, o para el manejo de los pacientes con insuficiencia renal^{11,23,24}, por lo que los ensayos de segunda generación se mantienen aún vigentes en la práctica clínica. Investigaciones recientes apuntan que los ensayos de tercera generación pueden ser de utilidad para el diagnóstico de determinadas formas severas de hiperparatiroidismo primario, como las derivadas de los carcinomas de paratiroides²⁰.

CIRUGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES

Se define como tiroidectomía a la técnica quirúrgica que consiste en extirpar la glándula tiroides. La extirpación de la glándula completa se denomina tiroidectomía total, mientras que la extirpación de uno de sus lóbulos se conoce como

hemitiroidectomía. La hemitiroidectomía puede incluir todo o parte del istmo tiroideo. Otras intervenciones tiroideas como la nodulectomía o la tiroidectomía subtotal están en desuso por el riesgo que conlleva realizar una segunda intervención sobre el mismo lado.

Indicaciones quirúrgicas de la patología tiroidea

La patología quirúrgica de la glándula tiroides incluye tanto procesos benignos como malignos.

La indicación de cirugía para patología benigna puede deberse a motivos estructurales (bocios compresivos) o funcionales (hipertiroidismo por nódulo tóxico o enfermedad de Graves). Generalmente, la patología tiroidea quirúrgica benigna se trata con una tiroidectomía total, salvo en los raros casos de nódulo tóxico sin patología contralateral, en los que se puede considerar una hemitiroidectomía.

Los tumores malignos de la glándula tiroides pueden derivar de las células foliculares (carcinomas diferenciados, pobremente diferenciados y anaplásicos) o de las células parafoliculares (carcinomas medulares). Otras extirpes tumorales, como el linfoma tiroideo, son excepcionales. El tratamiento quirúrgico de los carcinomas tiroideos en el Hospital Universitario La Paz se realiza generalmente mediante una tiroidectomía total, aunque algunos centros de prestigio proponen la hemitiroidectomía como tratamiento de los carcinomas de bajo riesgo^{25,26}.

La malignidad de un nódulo tiroideo se sospecha por los hallazgos ecográficos y citológicos^{27,28}. Cuando la sospecha de malignidad es muy elevada (riesgo superior al 85-95%) o cuando existe patología contralateral, se indica directamente una

tiroidectomía total. Sin embargo, cuando el riesgo estimado de malignidad es menor y no existe patología en el lóbulo contralateral se realiza lo que se denomina una hemitiroidectomía diagnóstica. Si el estudio anatomopatológico definitivo confirma que se trata de un carcinoma, se completa la tiroidectomía realizando en un segundo tiempo la hemitiroidectomía contralateral.

Técnica de la tiroidectomía

La tiroidectomía se realiza bajo anestesia general y con el paciente en decúbito supino. La incisión cutánea, generalmente de unos 4-5 cms, se realiza a nivel cervical anterior a unos dos traveses de dedo por encima del manubrio esternal. Tanto para la tiroidectomía total como para la hemitiroidectomía la incisión debe ser preferiblemente simétrica respecto de la línea media por motivos estéticos. La técnica continúa con la elevación de los colgajos cutáneos por el plano subplatismal y la separación de los músculos prelaríngeos en la línea media. Seguidamente comienza la disección subcapsular de cada lóbulo tiroideo. Durante la disección de los lóbulos tiroideos se deben localizar las glándulas paratiroides y el nervio recurrente.

Las glándulas paratiroides son generalmente 4, dos en cada lado, una superior y otra inferior. Aunque existen descripciones de más de 4 glándulas paratiroides, la mayor parte de las glándulas supernumerarias son rudimentarias (menos de 5 mg) y se encuentran en la proximidad de las glándulas normales²⁹. Las glándulas paratiroides superiores se localizan en el espesor de la cápsula tiroidea en un área de unos 2 cm de diámetro que se localiza dorsal al nervio recurrente, aproximadamente 1 cm por encima del cruce de dicho nervio con la arteria tiroidea inferior. Las glándulas paratiroides inferiores tienen una posición más variable por motivos

embriológicos, localizándose en un plano ventral al nervio recurrente y en algún punto entre el polo inferior del tiroides y el timo. Entre el 1% y el 3,5% de las glándulas paratiroides pueden ser intratiroides²⁹. La arteria tiroidea inferior aporta la vascularización predominante tanto a las glándulas inferiores como a las superiores en el 75-85% de los casos²⁹. Así, durante la tiroidectomía, las ramas de la arteria tiroidea inferior deben ligarse o coagularse muy próximas a su entrada a la glándula tiroides y siempre por encima de las glándulas paratiroides, para evitar la devascularización de éstas últimas.

El nervio recurrente es rama del nervio vago y se encarga de transportar las fibras responsables de la movilidad de la cuerda vocal. En el lado derecho recurre a nivel de la arteria subclavia, mientras que en el lado izquierdo lo hace a nivel del cayado aórtico; estas relaciones anatómicas determinan que el recurrente derecho ascienda en una posición más lateral y oblicua, mientras que el izquierdo lo hace más protegido en el surco tráqueo-esofágico, siguiendo un trayecto más medial y vertical. Por este motivo, la lesión recurrential iatrógena derecha es más frecuente que la izquierda. Durante la tiroidectomía, el nervio recurrente se localiza pasando entre las dos glándulas paratiroides, cruzándose con la arteria tiroidea inferior (medial, lateral o entre sus ramas) y generalmente por debajo del tubérculo de Zuckerkandl.

Complicaciones de la tiroidectomía

Las complicaciones más importantes de la cirugía tiroidea son la hemorragia, la lesión recurrential y la hipocalcemia. Otras complicaciones de menor entidad son el seroma, la infección de la herida quirúrgica y la cicatrización de forma poco estética (cicatrices hipertróficas y queloides).

La hemorragia del lecho tiroideo es una complicación poco frecuente (alrededor del 1-2%), pero potencialmente letal, no tanto por el compromiso hemodinámico sino por el respiratorio. El acúmulo de sangre en la región paratraqueal y paralaríngea produce una presión sobre los tejidos que genera compresión sobre la vía aérea y edema de las estructuras supraglóticas, dando lugar al denominado hematoma sofocante. La clínica se inicia con dolor intenso a nivel cervical que progresa hacia tumefacción y tensión en la zona baja del cuello para rápidamente desencadenar una disnea aguda y severa. El riesgo de hematoma sofocante es mayor en las primeras 8 horas de postoperatorio, siendo excepcional después de 12-24 horas^{30,31}. Ante la sospecha clínica, se debe reabrir la incisión y soltar la sutura de los prelaríngeos para que ceda la presión sobre la vía aérea, incluso en la propia habitación del enfermo, y proceder a la intubación oro-traqueal lo antes posible. Posteriormente se trasladará al paciente a quirófano para controlar la hemorragia.

La lesión unilateral del nervio recurrente se estima que ocurre en alrededor de un 4-5% de las tiroidectomías, aunque en ocasiones es asintomática y muchos cirujanos no realizan una exploración laríngea postoperatoria rutinaria, por lo que su prevalencia real es desconocida. La mayor parte se trata de una neurapraxia que se recupera en 3-6 meses tras la cirugía, siendo la prevalencia de parálisis laríngea definitiva de alrededor del 1-3%³². La lesión de un nervio recurrente produce una parálisis de la cuerda vocal ipsilateral que genera disfonía (voz bitonal) y disfagia para líquidos. En muchas ocasiones, la cuerda vocal contralateral compensa de forma espontánea el déficit completando el cierre del hiato fonatorio, proceso que puede favorecerse mediante técnicas de foniatría. Cuando esto no ocurre, la tiroplastia de

medialización es una cirugía sencilla y con unos resultados excelentes para compensar este defecto.

La lesión de ambos nervios recurrentes da lugar a una parálisis bilateral de cuerdas vocales en posición paramediana, con un paso aéreo escaso y con disnea de mínimos esfuerzos o incluso de reposo. Es una situación de riesgo vital, y en general se recomienda la realización de una traqueotomía hasta la recuperación de la movilidad de alguna de las cuerdas vocales.

La hipocalcemia post-tiroidectomía se debe a la lesión de las glándulas paratiroides durante la cirugía. Dado que es el tema central de esta tesis merece un apartado específico.

HIPOPARATIROIDISMO POST-TIROIDECTOMÍA

Se denomina hipoparatiroidismo a la situación clínica en la cual las glándulas paratiroides no son capaces de mantener la homeostasis del calcio¹⁶. La causa más frecuente de hipoparatiroidismo es la iatrogenia, generalmente producida por cirugía tiroidea o paratiroidea⁸. La lesión paratiroidea durante la tiroidectomía puede deberse a la extirpación inadvertida de las glándulas paratiroides, a la coagulación accidental de las mismas durante el control de las hemorragias o a la alteración de su vascularización³³. Aunque se han descrito otros posibles factores (hemodilución, liberación de calcitonina por la manipulación paratiroidea, deficiencia de vitamina D, síndrome de hueso hambriento secundario a hipertiroidismo), se considera que el hipoparatiroidismo es la causa más importante de la hipocalcemia post-tiroidectomía³⁴⁻³⁶.

La reserva secretora de las glándulas paratiroides es elevada, de manera que el daño quirúrgico debe ser cuantioso para que se desarrolle una hipocalcemia. Se estima que bastan una o dos glándulas paratiroides funcionantes para mantener la calcemia^{6,37,38}, por lo que el hipoparatiroidismo es excepcional en pacientes sometidos a hemitiroidectomía, salvo que se haya realizado algún procedimiento previamente sobre el lado contralateral³⁹.

Existe controversia acerca de lo que se considera hipocalcemia post-tiroidectomía. Algunos autores basan la definición en medidas analíticas, cuando el calcio total o iónico se sitúa por debajo de un determinado umbral. El umbral analítico por debajo del cual se considera hipocalcemia varía según los autores entre 7,5 mg/dL y 8,5 mg/dL de calcio total, aunque lo más habitual es considerar un calcio total <8 mg/dL o un calcio iónico <1 mmol/L^{36,37,40-42}. Sin embargo, hasta un 50-87% de los pacientes pueden desarrollar una hipocalcemia bioquímica moderada que se autolimita en unos días sin necesidad de tratamiento y nunca llegan a presentar síntomas⁴³. De hecho, se ha demostrado que tanto los niveles séricos de PTHi como la capacidad de respuesta de la PTH a estímulos hipocalcémicos (infusión de bicarbonato sódico) se encuentran disminuidos en un porcentaje elevado de pacientes normocalcémicos a las 48 horas de una tiroidectomía total, confirmando la existencia de un hipoparatiroidismo postquirúrgico subclínico^{40,44,45}. Por este motivo, muchos autores proponen una definición más conservadora, considerando como hipoparatiroidismo postquirúrgico a la necesidad de suplementos de calcio tras una tiroidectomía total bien para tratar una hipocalcemia sintomática o bien por un

descenso progresivo de los niveles de calcio sérico que hace probable el desarrollo de sintomatología⁴⁶.

El hipoparatiroidismo post-tiroidectomía puede ser transitorio o permanente, considerándose como tal cuando persiste más de 6-12 meses después de la cirugía^{16,37,46,47}. La incidencia de hipoparatiroidismo post-tiroidectomía varía mucho según las series, probablemente debido a la falta de consenso en su definición. Los números que se barajan con más frecuencia oscilan entre el 10-40% para el hipoparatiroidismo transitorio y entre el 0% y el 15% para el permanente^{16,32,36-38,46}. En una revisión sistemática reciente se ha obtenido una mediana de hipocalcemia transitoria del 27% y permanente del 1%³³. Hay varios factores que aumentan la incidencia de hipoparatiroidismo post-tiroidectomía. Entre ellos se encuentran el sexo femenino (posiblemente por los menores niveles de vitamina D en mujeres), la enfermedad de Graves, los grandes bocios, la patología maligna, las reintervenciones sobre el mismo lado o la realización de vaciamientos ganglionares del compartimento central^{16,33,37,38,43,46,48,49}.

Para intentar disminuir la incidencia de hipoparatiroidismo post-tiroidectomía, algunos autores recomiendan autotransplantar de forma rutinaria alguna de las glándulas paratiroides en todas las tiroidectomías⁵⁰⁻⁵², aunque la mayor parte de los cirujanos se decantan por autotransplantar únicamente aquellas que se localicen en la pieza de tiroidectomía una vez extirpada o las que se estimen con vascularización precaria al finalizar la intervención^{39,53}. Aunque las evidencias al respecto son contradictorias, la opinión más extendida es que el autotransplante de las glándulas paratiroides que se estiman dañadas al final de la cirugía disminuye la incidencia de

hipoparatiroidismo permanente, aunque puede aumentar la incidencia de hipocalcemia transitoria^{16,33,36,41,43,48,54,55}.

Clínica y diagnóstico

La clínica de la hipocalcemia aguda se debe a que el potencial de membrana umbral se acerca al potencial de reposo, lo que origina una hiperexcitabilidad sensitiva y motora⁶. Comienza con parestesias alrededor de la boca o en las zonas acras y progresa hacia espasmos musculares, típicamente el espasmo carpopedal (tetania hipocalcémica). La conducción miocárdica puede verse afectada produciéndose un alargamiento del intervalo QT y, finalmente, alteración de la contractilidad y fallo cardíaco¹⁶. También pueden aparecer fenómenos de broncospasmo y laringospasmo, convulsiones y alteración del nivel de conciencia. El resultado es fatal si no se corrige a tiempo.

Los niveles de calcio sérico a partir de los cuáles aparecen los síntomas de hipocalcemia no son uniformes, sino que también influye la velocidad de disminución de la calcemia^{41,56}. En los pacientes intervenidos de tiroidectomía total que desarrollan hipocalcemia, la clínica suele debutar entre 24 y 48 horas después de la intervención, aunque se han descrito casos más tardíos. Si bien generalmente el cuadro comienza con parestesias que progresan en unas horas hacia la tetania, puede ocurrir que el cuadro debute directamente como una tetania franca y rápidamente progresiva. La aparición de clínica de hipocalcemia en pacientes intervenidos de tiroidectomía total es una emergencia médica. Ante la sospecha clínica se debe instaurar tratamiento sin esperar la confirmación analítica. En aquellos pacientes que únicamente presenten parestesias y que no se aprecien espasmos musculares, los

signos de Chvostek y de Trousseau nos pueden confirmar la existencia de una tetania latente.

El signo de Chvostek consiste en la percusión del nervio facial en un área unos 0,5 cm por debajo del arco cigomático y unos 2 cms por delante del pabellón auricular¹⁶. Se considera positivo cuando se aprecia un espasmo de los músculos faciales, que puede oscilar desde una pequeña contracción del labio superior hasta un espasmo completo de toda la hemicara. Se denomina signo de Trousseau positivo¹⁶ a la aparición de un espasmo carpopedal en el brazo en el que se mantiene inflado un esfigmomanómetro 20 mmHg por encima de la presión arterial sistólica durante al menos 3 minutos. El signo de Chvostek puede ser positivo en un 10% de pacientes normocalcémicos, y estar ausente en un 30% de pacientes hipocalcémicos, mientras que el signo de Trousseau es más sensible y específico, apareciendo en el 95% de los pacientes hipocalcémicos y en sólo un 1 % de los normocalcémicos¹⁶.

Tratamiento de la hipocalcemia aguda

La meta del tratamiento de la hipocalcemia post-tiroidectomía es controlar los síntomas y evitar complicaciones graves. Dado que la hipocalcemia estimula la proliferación de las células paratiroideas y la recuperación del hipoparatiroidismo, el objetivo debe ser mantener la calcemia en el rango bajo de la normalidad^{16,39}. Esto se puede conseguir con suplementos de calcio y de vitamina D. Existen datos preliminares sobre el empleo de PTH humana sintética inyectable para el tratamiento del hipoparatiroidismo, aunque aún no se ha autorizado su uso para la práctica clínica^{16,57}.

Suplementos de calcio

Los suplementos de calcio se pueden administrar de forma oral o intravenosa. Ésta última vía consigue una mayor rapidez de acción y es la indicada en aquellos pacientes que desarrollan síntomas de hipocalcemia, especialmente si ya han aparecido signos de tetania franca. Los preparados de gluconato cálcico son preferibles a los de cloruro cálcico para su administración intravenosa por vía periférica, por el menor riesgo de necrosis tisular en caso de extravasación¹⁶. El tratamiento se debe iniciar con un bolo de 100-200 mg de calcio elemento (1-2 ampollas de Suplecal®), que se debe infundir en 5-10 minutos.

En los pacientes con hipocalcemia severa, cuyos síntomas persistan tras el bolo inicial o reaparezcan rápidamente, puede ser útil instaurar una perfusión continua de calcio intravenoso. Se pueden diluir 500 mg de calcio elemento (5 ampollas de Suplecal®) en 500 cc de suero glucosado e infundirlo a un ritmo de 1-3 mg de calcio elemento/kg de peso/h¹⁶.

Los efectos del calcio intravenoso no duran más de 2 horas una vez finalizada la perfusión. Por tanto, siempre que se instaure tratamiento intravenoso se deben pautar al mismo tiempo suplementos de calcio oral que mantengan la calcemia a más largo plazo. En aquellos pacientes con síntomas leves de hipocalcemia, o asintomáticos pero con signos de tetania latente, puede iniciarse el tratamiento únicamente con calcio oral, sin terapia intravenosa⁴³. Algunos autores defienden el uso de los suplementos de calcio de forma profiláctica, sin que aparezcan síntomas ni signos de hipocalcemia, bien de forma rutinaria en todos los pacientes intervenidos de tiroidectomía total⁴¹ o bien en aquellos en los que el calcio sérico sea <8 mg/dL³⁶.

Existen diferentes formulaciones para la administración de calcio oral. El carbonato cálcico es la que contiene mayor proporción de calcio elemento (40%), aunque requiere de ambiente ácido para su absorción y, por tanto, ésta puede verse disminuida en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones. La absorción de otros preparados, como el citrato cálcico, no se altera con el pH¹⁶. La dosis inicial suele ser de 1 g de calcio elemento (2 comprimidos de Calcium Sandoz Forte® o de Mastical®) cada 8 horas. Una vez instaurado el tratamiento con calcio oral se deben monitorizar las calcemias 1 ó 2 veces al día hasta comprobar su estabilización, pudiendo incrementar la dosis hasta 1,5 g cada 8 horas o 1 g cada 6 horas, o añadiendo suplementos de vitamina D. Una vez conseguida una calcemia estable, debe mantenerse esa dosis durante 1-3 semanas antes de comenzar a descenderla paulatinamente¹⁶.

Suplementos de vitamina D

Los suplementos de vitamina D favorecen la absorción intestinal de calcio, al tiempo que promueven la extracción de calcio óseo. En muchos pacientes es necesario añadir suplementos de vitamina D a los suplementos de calcio para conseguir una calcemia estable. Muchos autores recomiendan su uso de forma rutinaria siempre que se inicie tratamiento con suplementos de calcio, o bien cuando la calcemia esté por debajo de un determinado valor, generalmente $<7,5$ mg/dL^{16,36}. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la vitamina D aumenta el riesgo de hipercalcemia, hipercalcemia e hiperfosfatemia, al tiempo que inhibe la síntesis de PTH y la proliferación de las células paratiroides con lo que puede retrasar la recuperación del hipoparatiroidismo⁸. Por estos motivos, otros autores recomiendan limitar su uso

únicamente a aquellos casos en que sea imposible mantener la calcemia únicamente con suplementos de calcio.

Existen diferentes preparados de vitamina D. En general se prefiere el calcitriol (Rocaltrol®) frente a otros precursores, ya que es la forma más activa y no requiere de hidroxilación (en el hipoparatiroidismo está disminuida la conversión renal de 25(OH)D a 1,25-(OH)₂D₃). La dosis inicial suele ser 0,25 µg al día, pudiendo incrementarse hasta 1 µg al día repartido en 1 ó 2 tomas. Su máximo efecto se inicia a las 2 horas de la administración, alcanza el máximo hacia las 10 horas, y dura unos 2-3 días^{16,58}.

Opciones de manejo postoperatorio de los pacientes sometidos a tiroidectomía

El retraso en la aparición de los síntomas de hipocalcemia y la potencial gravedad del cuadro si no se trata con celeridad obliga a prolongar el ingreso de los pacientes hasta tener la seguridad de que no van a necesitar tratamiento. Clásicamente, el ingreso se ha prolongado durante al menos 48 horas, monitorizando las calcemias y la clínica, para tratar a aquellos que desarrollen síntomas^{37,39,41,59}. Se trata de una estrategia económicamente costosa que mantiene hospitalizados a un porcentaje elevado de pacientes que no van a precisar tratamiento.

Por este motivo, se han desarrollado otros métodos que pretenden acortar el ingreso hospitalario, reduciendo así los costes de la tiroidectomía. Estos procedimientos se pueden clasificar en dos grandes grupos: aquellos que proponen el tratamiento rutinario de todos los pacientes intervenidos y aquellos que tratan de

predecir qué pacientes van a necesitar tratamiento mediante distintas determinaciones analíticas obtenidas en las primeras horas de postoperatorio.

Tratamiento rutinario con suplementos

Los defensores de esta estrategia tratan a todos los pacientes intervenidos de tiroidectomía total con suplementos orales de calcio y, muchas veces, también con vitamina D. La mayor parte de los pacientes son dados de alta a las pocas horas de la intervención con el tratamiento y con instrucciones para autotratarse o acudir a urgencias si aparecen síntomas de hipocalcemia. Algunos autores, en cambio, comienzan con suplementos de calcio a dosis bajas y mantienen a los pacientes ingresados para comprobar si la calcemia se estabiliza o si es necesario aumentar la dosis de calcio o añadir vitamina D.

Se han llevado a cabo ensayos clínicos que comparan grupos que no reciben tratamiento rutinario con grupos que son tratados desde las horas siguientes a la cirugía con dosis variables de suplementos de calcio y vitamina D^{42,58,60-63}. La mayor parte de estos trabajos concluyen que en el grupo de pacientes que recibe suplementos se disminuye la aparición de síntomas de hipocalcemia, de síntomas severos (tetania) o de necesidad de tratamiento intravenoso, y tanto más cuanto más agresivo es el tratamiento (mejor con vitamina D que sin ella y mejor cuanto más altas sean las dosis de vitamina D). Estos beneficios son extensibles a grupos con alto riesgo de hipocalcemia, como los pacientes a los que se les realiza un vaciamiento ganglionar del compartimento central⁶². Estos resultados han sido confirmados en recientes meta-análisis^{64,65}. Sin embargo, esta estrategia no elimina completamente el riesgo de hipocalcemia sintomática y, con algunos protocolos, ni siquiera el riesgo de tetania,

por lo que algunos autores ponen en duda la seguridad de estos procedimientos para favorecer el alta precoz de los pacientes⁶³.

El principal inconveniente de este proceder es el de utilizar un tratamiento en una mayoría de pacientes que no lo necesitan. Los suplementos orales de calcio no están exentos de efectos adversos, y generan con frecuencia molestias gastrointestinales, como flatulencia y estreñimiento⁴⁸. Además, hay estudios que demuestran que el tratamiento con calcio y vitamina D en pacientes no hipoparatiroides pueden inducir hipercalcemia e hipercalcemia^{44,61,66-68}. Por último, clásicamente se ha considerado que el tratamiento con calcio y vitamina D puede retrasar la recuperación del hipoparatiroidismo, aunque hay datos contradictorios al respecto^{36,42,60,62,63,69}.

En un estudio de coste-utilidad a partir de un modelo teórico⁷⁰, los suplementos rutinarios se han mostrado como una estrategia más económica y asociada a una ligera mayor calidad de vida que el tratamiento selectivo basado en los niveles postoperatorios de PTH, aunque es posible que este beneficio sea limitado o nulo en cirujanos con baja incidencia de hipoparatiroidismo post-tiroidectomía.

Predicción de la necesidad de tratamiento

Varios artículos demuestran que tanto la pendiente de la calcemia en las primeras horas post-tiroidectomía como la PTHi podrían predecir el riesgo de desarrollar hipocalcemia.

La ventaja de utilizar la calcemia frente a la PTHi es el menor coste de las determinaciones analíticas. Varios investigadores⁷¹⁻⁷⁷ han evaluado la capacidad de

los valores de calcio total obtenidos durante las primeras horas del postoperatorio para predecir el desarrollo de hipocalcemia. El valor más aceptado como predictor es la pendiente de la curva obtenida con las calcemias de las 6 y las 12 horas de postoperatorio. Una pendiente positiva en las primeras 24 horas post-tiroidectomía tiene un VPP de entre el 86-100% para excluir hipocalcemia, mientras que una pendiente de calcio negativa consigue un VPP de tan sólo el 20-46% para predecir hipocalcemia³³. Los diferentes protocolos que se proponen consiguen reducir la estancia hospitalaria con respecto a la estrategia clásica de esperar hasta la estabilización de la calcemia. Sin embargo, la mayor parte de estos trabajos son retrospectivos y con problemas metodológicos en el análisis de la exactitud diagnóstica y los puntos de corte.

Las determinaciones de PTHi han demostrado ser el predictor más fiable, lo cual es consistente con el hecho de que la hipocalcemia post-tiroidectomía se debe principalmente a hipoparatiroidismo^{48,58}. Sin embargo, no existe consenso acerca del procedimiento a utilizar^{33,78}. Algunos autores han empleado la PTH intraoperatoria, obtenida a los pocos minutos de la extirpación del tiroides o del cierre cutáneo^{44,45,54,79-82}, e incluso después de completar la primera hemitiroidectomía para obtener una estimación del riesgo de hipocalcemia que ayude a decidir si se continúa la cirugía y se completa la tiroidectomía total^{83,84}. Sin embargo, la mayoría de los investigadores se decanta por la obtención de las muestras unas horas después de la tiroidectomía^{66,67,82,85-100}. Las revisiones y meta-análisis realizados parecen apuntar hacia el empleo de muestras obtenidas unas horas tras la finalización de la tiroidectomía^{33,101,102}, aunque no existe un verdadero consenso al respecto. Tampoco

ha sido aclarado si es suficiente con un único valor de PTHi postoperatoria^{66,67,79,81,82,86,88-92,94,96,98,100}, o si la exactitud mejora empleando valores relativos (comparando la PTH postoperatoria con la preoperatoria)^{54,80,83,85,87,93,95,103} o combinando ambas variables^{44,45}. Por último, existe una amplia variabilidad en los puntos de corte que se han utilizado en todos estos estudios, probablemente debido a la heterogeneidad de los métodos de medición de PTHi y de la definición del criterio de hipocalcemia, por lo que se recomienda que cada centro determine su propios protocolos en cuanto al momento de extracción de la muestra y a los puntos de corte a emplear^{33,44,54}.

Finalmente, algunos autores consideran que la determinación de PTH aislada no tiene suficiente capacidad para predecir el desarrollo de hipocalcemia, y combinan determinaciones de PTHi con valores de calcemia para mejorar la exactitud de la prueba^{41,104-108}. Sin embargo, no se ha confirmado que la utilización combinada de los niveles de PTHi y de calcemia aporte beneficios frente a la determinación únicamente de los valores de PTHi¹⁰⁹.

Desde el punto de vista económico, la predicción del riesgo de hipocalcemia con determinaciones precoces de PTH ha demostrado ahorrar costes respecto de la estrategia clásica de esperar al desarrollo de síntomas para iniciar tratamiento, gracias a la reducción del tiempo de ingreso^{107,110}.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO MEDIANTE CURVAS ROC

Cálculo de la exactitud de un método diagnóstico

Se entiende por exactitud de un método diagnóstico a su capacidad para clasificar a los pacientes de forma correcta dentro de diferentes categorías (generalmente dos: estar o no estar enfermo) según que el resultado de la prueba haya resultado positivo o negativo¹¹¹. La exactitud de los métodos diagnósticos se mide mediante la sensibilidad y la especificidad¹¹²: la sensibilidad (S) es la capacidad de clasificar correctamente a los individuos enfermos (probabilidad de que un individuo enfermo obtenga un resultado positivo en la prueba), mientras que la especificidad (E) es la capacidad para clasificar correctamente a los individuos sanos (probabilidad de que un individuo sano obtenga un resultado negativo en la prueba). Para calcular estos dos parámetros no existe ningún método teórico, únicamente puede realizarse por medio de un procedimiento experimental¹¹¹.

Si clasificamos los resultados de una prueba diagnóstica en función de la presencia o ausencia de una determinada característica, denominaremos verdaderos positivos (VP) a los pacientes con la característica que obtienen una prueba positiva, verdaderos negativos (VN) a los pacientes sin esa característica con prueba negativa, falsos positivos (FP) a los pacientes que sin presentar la característica son clasificados por nuestra prueba como positivos y falsos negativos (FN) a los pacientes con la característica que la prueba clasifica como negativos. Para ello necesitaremos de una variable de estado, una prueba diagnóstica previamente validada que nos defina si el paciente está enfermo (caraterística evaluada presente) o sano (caraterística evaluada ausente). Con estos datos podremos construir una tabla de 2 x 2 y calcular a partir de

ella la sensibilidad y la especificidad. Sin embargo, en la práctica diaria, nosotros desconocemos si el individuo está enfermo o sano, y queremos llegar a esa conclusión a partir del resultado positivo o negativo que hemos obtenido. Se define valor predictivo del resultado positivo (VPP) a la probabilidad de que el individuo esté enfermo habiendo obtenido un resultado positivo. Recíprocamente, el valor predictivo del resultado negativo (VPN) es la probabilidad de que el individuo esté sano habiendo obtenido un resultado negativo.

		Característica evaluada		
		Presente	Ausente	
Prueba diagnóstica	Positiva	VP	FP	$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$
	Negativa	FN	VN	$VPN = \frac{VN}{VN + FN}$
		$S = \frac{VP}{VP + FN}$	$E = \frac{VN}{VN + FP}$	

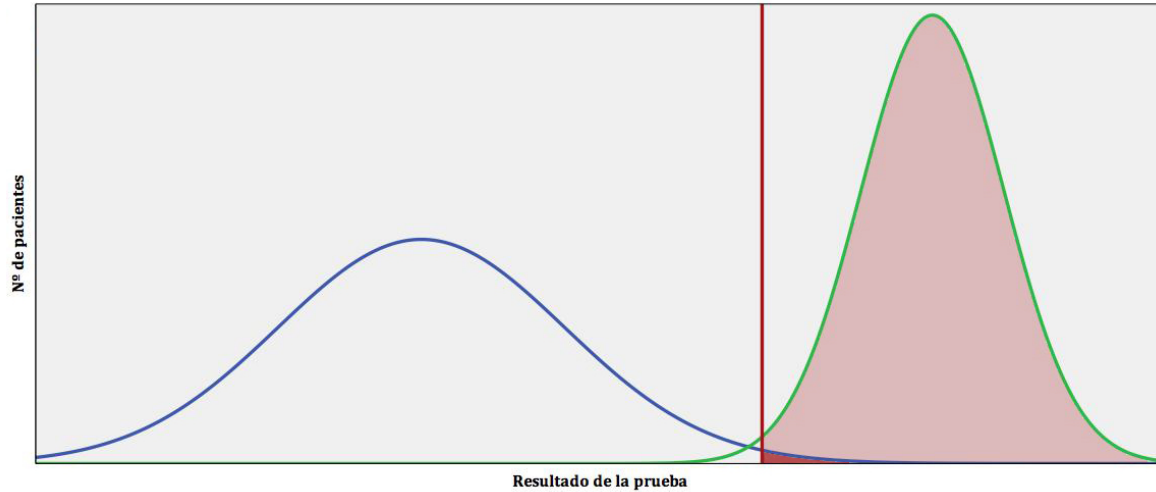
Es importante darse cuenta de que la sensibilidad se obtiene en el subgrupo de enfermos, mientras que la especificidad se obtiene en el subgrupo de sanos. Por tanto, tanto la sensibilidad como la especificidad son independientes de la prevalencia de la enfermedad. Se trata de valores intrínsecos de la prueba y no varían entre poblaciones. En cambio, los valores predictivos varían en función de la prevalencia de la enfermedad, y son índices que evalúan el comportamiento de la prueba en una población determinada. Se trata de probabilidades post-test, y su utilidad es la de medir la relevancia de la sensibilidad y la especificidad en una población con una

prevalencia determinada de la enfermedad (si la prevalencia de la enfermedad es muy baja, incluso una prueba muy específica dará lugar a muchos falsos positivos, y viceversa)¹¹¹.

Las curvas ROC

Para poder emplear la tabla de 2 x 2 del apartado anterior y calcular a partir de ella los diferentes índices es necesario que la variable que nos determina la prueba diagnóstica sea dicotómica: positiva o negativa. Sin embargo, con relativa frecuencia los resultados de una prueba diagnóstica se obtienen en forma de variable cuantitativa continua (por ejemplo, los niveles séricos de PTHi). Deberemos, por tanto, definir un punto de corte para convertir esa variable continua en dicotómica: positiva por encima de dicho punto de corte o negativa por debajo del mismo¹¹¹.

Para cada punto de corte elegido construiremos una tabla de 2 x 2 y obtendremos una sensibilidad y especificidad determinadas. Dado que podremos elegir un número infinito de puntos de corte (tantos como valores pueda tomar nuestra variable continua), obtendremos un número infinito de parejas de sensibilidad y especificidad. En la figura de la página siguiente demostramos este hecho¹¹³:



Suponemos que tanto la población de enfermos (en verde) como de sanos (en azul) sigue una distribución normal para los valores de nuestra prueba diagnóstica. La línea vertical roja marca el punto de corte que hemos definido, siendo la prueba positiva si el resultado es mayor que dicho punto (en la gráfica, a la derecha de la línea). La zona sombreada en claro más la zona sombreada en oscuro se corresponde con la fracción de enfermos que han obtenido un resultado positivo: tasa de verdaderos positivos, es decir la sensibilidad (S)^{111,112}.

$$TVP = \frac{VP}{VP + FN} = S$$

La zona sombreada en oscuro es la fracción de sanos que han dado positivo: tasa de falsos positivos, o el valor complementario de la especificidad $(1 - E)$ ^{111,112}.

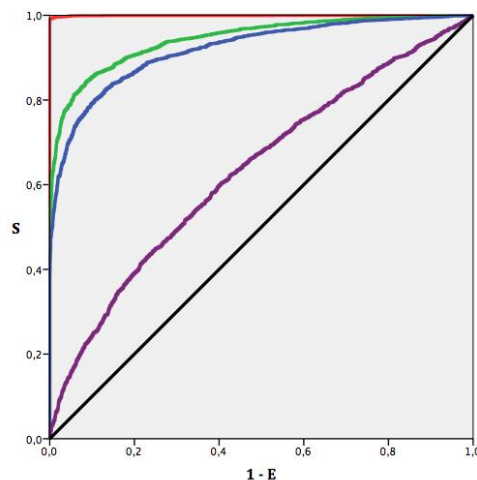
$$TFP = \frac{FP}{VN + FP} = \frac{VN + FP - VN}{VN + FP} = \frac{VN + FP}{VN + FP} - \frac{VN}{VN + FP} = 1 - E$$

Si desplazamos el punto de corte a la derecha o a la izquierda, obtendremos diferentes pares de valores (S, 1 - E) que podremos convertir en las coordenadas de una curva. Esta curva, que representa todos los posibles pares de valores (S, 1 - E) que

se obtienen al considerar todos los posibles puntos de corte en el rango de resultados observados, se denomina curva ROC (acrónimo del inglés Receiver Operating Characteristic). El análisis de curvas ROC se diseñó durante la Segunda Guerra Mundial para el análisis de señales de radar. Comenzó a emplearse en medicina dentro del campo del diagnóstico radiológico, y a partir de la década de los 80 se generalizaron para la evaluación de pruebas de laboratorio¹¹¹.

Por tanto, la curva ROC mide de forma global la sensibilidad y la especificidad de una prueba, independientemente del punto de corte que elijamos (de hecho, considerando al mismo tiempo todos los puntos de corte posibles). Nos proporciona una representación gráfica de la valoración global de la exactitud de una prueba^{111,114}.

En el siguiente gráfico se muestran varios ejemplos de curvas ROC. La diagonal que une los vértices inferior izquierdo y superior derecho (en negro en el gráfico) representa la curva ROC de una prueba que no permitiera discriminar entre grupos. A medida que la curva se acerca al vértice superior izquierdo aumenta la exactitud de la prueba, de manera que una curva con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 100% pasaría por dicho vértice (en rojo en el gráfico)^{111,115,116}.



Métodos de cálculo de las curvas ROC

Existen distintos métodos de cálculo de las curvas ROC, que se clasifican en dos grandes grupos¹¹³: los métodos no paramétricos no hacen ninguna suposición acerca de la distribución de los resultados de la prueba diagnóstica mientras que los procedimientos paramétricos postulan que la distribución de frecuencias de los resultados de la prueba diagnóstica se ajusta a un tipo de distribución conocida tanto en la población de enfermos como en la de sanos (distribución binormal si la variable se ajusta a una distribución normal en la población de enfermos y en la de sanos, distribución bilogística si siguen una distribución logística en ambas poblaciones,...).

No es el objetivo de esta introducción detallar cada uno de los métodos de cálculo de las curvas ROC. Baste con decir que, por diferentes motivos, para variables continuas se recomiendan los métodos no paramétricos^{111,113}. El más sencillo de los métodos no paramétricos es el empírico, que será el que se utilice en este trabajo. Este método consiste en utilizar todos los posibles valores de corte que se puedan considerar en el rango de valores obtenidos en nuestra muestra y calcular para cada uno de ellos los pares $(S, 1 - E)$, que serán representados en la gráfica. Al cambiar el punto de corte, la inclusión de un verdadero positivo produce un segmento vertical, mientras que el incremento en un falso positivo produce un segmento horizontal. Si dos pacientes obtienen el mismo resultado en la prueba diagnóstica hablamos de un empate, en cuyo caso el cambio en el punto de corte aumenta al mismo tiempo los verdaderos positivos y los falsos positivos, y se representa como un segmento diagonal. La curva tiene una apariencia dentada que será tanto más suave cuanto

mayor sea el número de sujetos de la muestra. Los programas informáticos como el SPSS® simplifican esta tarea.

Interpretación de las curvas ROC: el área bajo la curva

Como decíamos anteriormente, cuanto más hacia arriba y hacia la izquierda se desplace la curva ROC mayor será la exactitud del método diagnóstico. Por tanto, el área que se encierra bajo la curva, comúnmente conocido como AUC (de las siglas en inglés Area Under Curve), es una medida global de la exactitud de una prueba diagnóstica¹¹². Este parámetro puede variar entre 0,5 (exactitud nula, prueba diagnóstica incapaz de distinguir entre enfermos y sanos) y 1 (exactitud perfecta), considerándose que la prueba tiene una exactitud elevada cuando el AUC es mayor de 0,9¹¹⁷. Estadísticamente se define al AUC como la probabilidad de que el resultado de una prueba diagnóstica si se elige aleatoriamente un paciente enfermo sea más elevado que si se elige aleatoriamente un paciente sano^{111,113,115,116}.

El AUC se puede calcular mediante el método geométrico, sumando las áreas de cada uno de los rectángulos que se forman entre cada uno de los puntos que determinan la curva ROC. Sin embargo, se demuestra que el AUC calculado geométricamente coincide con el estadístico de suma de rangos de Wilcoxon, W ^{111,113,116}. Existen fórmulas para calcular tanto el estadístico W como su error típico, y a partir de él determinar el intervalo de confianza del AUC.

Siguiendo con el ejemplo de la figura anterior, mostramos en la siguiente tabla el AUC de las distintas pruebas junto con su error típico y el intervalo de confianza del 95%. La columna *significación* muestra el error α que resulta de comparar el AUC de la prueba con el de una prueba sin valor diagnóstico (es decir, la diagonal del gráfico, con

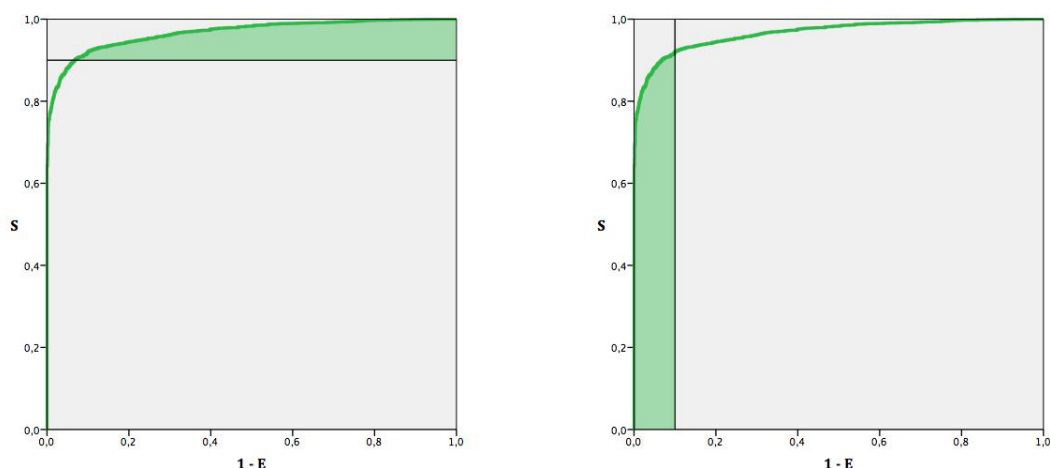
un AUC=0,5). Es decir, una prueba diagnóstica con una $p < 0,05$ podemos decir que es útil para el diagnóstico.

	AUC	Error típico	Significación	IC95%
Prueba 1 (rojo)	1,00	0,000	<0,001	1,00 – 1,00
Prueba 2 (verde)	0,94	0,003	<0,001	0,93 – 0,95
Prueba 3 (azul)	0,92	0,004	<0,001	0,91 – 0,93
Prueba 4 (púrpura)	0,63	0,008	<0,001	0,62 – 0,65
Prueba 5 (negro)	0,50	0,000	1,000	0,50 – 0,50

El área bajo la curva parcial

En algunas situaciones clínicas es posible que no nos interesen todos los valores posibles de sensibilidad y especificidad, sino únicamente una parte de la curva ROC, bien aquella que asegure una sensibilidad muy elevada (por ejemplo en los métodos de screening) o bien aquella que asegure una especificidad muy alta. Por este motivo se han definido índices de área parcial que pueden emplearse para evaluar la exactitud de una prueba diagnóstica dentro de unos valores restringidos de sensibilidad o de especificidad^{118,119}.

En las imágenes de la página de la derecha se muestran unos ejemplos en los que aparecen sombreadas las AUC parciales para una sensibilidad superior al 90% (izquierda) y para una especificidad superior al 90% (derecha).



Comparación de distintos métodos diagnósticos

Para comparar dos pruebas diagnósticas entre sí podemos realizar estudios de correlación una vez fijado el punto de corte. Sin embargo, el análisis de curvas ROC nos permite confrontar la exactitud de dos pruebas diagnósticas de forma global e independiente del punto de corte comparando sus AUC¹¹¹. Un procedimiento sencillo consiste en comprobar si existe solapamiento entre los intervalos de confianza de las AUC: si el límite superior del IC95% del AUC del primer método no alcanza al límite inferior del IC95% del segundo método podremos concluir que el segundo método es más exacto con una $p < 0,05$. Siguiendo con el ejemplo anterior, la exactitud de las pruebas 2 y 3 no es significativamente diferente, ya que el límite superior del IC95% del AUC de la prueba 3 y el límite inferior de la prueba 2 coinciden (0,93), por lo que existe la probabilidad de que tengan la misma AUC. Por el contrario, las pruebas 2 y 3 son significativamente más exactas que la prueba 4, puesto que sus IC95% no se solapan.

Se han descrito diferentes métodos estadísticos que permiten comparar las AUC de varias pruebas diagnósticas realizadas sobre una misma muestra de

pacientes^{115,120}. Estos métodos son estadísticamente más correctos que la simple confrontación de los intervalos de confianza del AUC, y aportan una cuantificación más exacta del nivel de significación¹¹².

Por último, en las situaciones clínicas en las que nos interese una elevada sensibilidad o una elevada especificidad puede no ser útil la comparación de las AUC globales. Pueden existir dos pruebas diagnósticas con el mismo AUC pero con curvas de morfología diferente, o incluso una con mayor AUC que otra, pero que la de menor AUC se comporte mejor en el espectro de sensibilidades o especificidades que nos interesan¹¹⁹. La inspección visual de la gráfica en la que aparezcan ambas curvas es fundamental para orientarnos al respecto¹¹¹. En esta situación, bien podemos recurrir a comparar las AUC parciales dentro de rango de sensibilidades (o especificidades) de interés, o bien podemos fijar un punto de corte que nos defina la sensibilidad (o especificidad) deseada y comparar la especificidad (o sensibilidad) resultante en cada prueba^{112,119,121}.

Determinación de los puntos de corte

Para la determinación de los puntos de corte es imprescindible conocer de forma detallada los riesgos clínicos que implica aumentar los falsos positivos y los falsos negativos¹¹¹. Aunque existen métodos matemáticos para determinar los puntos de corte óptimos¹¹³, resulta muy útil observar las coordenadas de la curva y elegir la sensibilidad o especificidad que más nos interese teniendo en cuenta dichos riesgos.

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN

Existen numerosas evidencias de que los niveles postoperatorios de hormona paratiroidea son capaces de predecir el desarrollo de hipocalcemia tras una tiroidectomía total. Sin embargo, los diferentes algoritmos propuestos difieren en el tipo de variables que utilizan, en el momento en que se extraen las muestras y en los puntos de corte utilizados. Por tanto, antes de implantar estos métodos en la práctica diaria se impone la necesidad de desarrollar un protocolo fiable y estandarizado para la población en la que se vaya a utilizar.

HIPÓTESIS

Se establecieron las siguientes hipótesis nula y alternativa:

- Hipótesis nula: los niveles postoperatorios de parathormona no son capaces de predecir la necesidad de tratamiento para hipocalcemia en los pacientes intervenidos de una tiroidectomía total.
- Hipótesis alternativa: los niveles postoperatorios de parathormona pueden predecir con seguridad la necesidad de tratamiento para hipocalcemia en los pacientes intervenidos de una tiroidectomía total.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es identificar en las primeras horas tras una tiroidectomía total a aquellos pacientes con un riesgo casi nulo de necesitar

tratamiento para hipocalcemia, de manera que puedan ser dados de alta de forma segura. Para ello se emplearán los niveles postoperatorios de hormona paratiroidea y se determinará el momento más adecuado para la obtención de la muestra, así como la variable y su punto de corte que obtengan una mayor sensibilidad.

Como segundo objetivo pretendemos seleccionar a aquellos pacientes sometidos a tiroidectomía total con un riesgo muy elevado de necesitar tratamiento para hipocalcemia, para instaurar el tratamiento antes del desarrollo de los síntomas, evitando su aparición o disminuyendo su intensidad. En este sentido, a partir de la muestra de parathormona postoperatoria utilizada para el objetivo principal se establecerá la variable y su punto de corte que consigan una mayor especificidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente estudio se concibe como un estudio observacional prospectivo en el que se utilizaron determinaciones de PTHi obtenidas de los sujetos a estudio para diseñar un test que permitiera identificar en las primeras horas tras una tiroidectomía total a aquellos pacientes con riesgo de necesitar tratamiento para hipocalcemia. Durante el periodo de estudio, el postoperatorio de los pacientes se manejó de la manera habitual, sin que se utilizaran dichas determinaciones analíticas para la toma de decisiones clínicas.

El estudio consta de una primera fase (fase I) en la que se valoró la utilidad de las diferentes variables y se determinaron los puntos de corte para las mismas. Con los resultados de dicha fase, se modificó ligeramente el protocolo, simplificándolo, y se repitió de nuevo el estudio para comprobar la validez de estas modificaciones (fase II).

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Número de sujetos a estudio y periodo de reclutamiento

El periodo de reclutamiento inicial (fase I) comienza en febrero de 2009. En mayo de 2010 se completa el reclutamiento de 134 pacientes que se había determinado como el tamaño muestral necesario (ver más adelante el apartado del cálculo del tamaño muestral en la sección de análisis estadístico).

En junio de 2010 se inicia un segundo periodo de reclutamiento (fase II) con pequeñas modificaciones en la técnica que se detallarán más adelante. Este segundo periodo finaliza en marzo de 2012 e incluye 162 pacientes.

Por tanto, el estudio incluye un total de 296 pacientes reclutados de forma prospectiva entre febrero de 2009 y marzo de 2012.

Criterios de inclusión

Se consideraron como candidatos al estudio todos aquellos pacientes mayores de edad que durante el periodo de reclutamiento fueron intervenidos en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario La Paz de tiroidectomía total. A efectos del riesgo de hipocalcemia, se entiende como tiroidectomía total tanto a la extirpación de ambos lóbulos tiroideos en un único tiempo quirúrgico como a la segunda hemitiroidectomía que se realiza tras una hemitiroidectomía contralateral previa.

Criterios de exclusión

Fueron excluidos del estudio los pacientes con condiciones previas a la cirugía que pudieran interferir en la homeostasis del calcio:

- Hiper o hipoparatiroidismo preoperatorio conocido.
- Insuficiencia renal grave (creatinina sérica > 2 mg/dL o aclaramiento de creatinina < 40 ml/min).
- Tratamiento previo con calcio, vitamina D o bifosfonatos.
- Cualquier otra condición no especificada que se considerara que pudiera influir en la homeostasis del calcio.

Asimismo, fueron excluidos los siguientes grupos de pacientes:

- Rechazo voluntario a la participación en el estudio.
- Pérdida o errores en el procesamiento de las muestras.
- Errores o imprecisiones en la recogida de datos.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO Y EVALUACIONES

Determinaciones analíticas realizadas para el estudio

Durante la fase I se obtuvieron tres muestras de sangre para el estudio, una preoperatoria y dos postoperatorias (inmediata y tardía). La muestra preoperatoria se obtuvo en quirófano, una vez finalizada la inducción anestésica y antes de comenzar la incisión de la piel. La muestra postoperatoria inmediata se extrajo tras el cierre de la herida cutánea y antes de despertar al paciente. La muestra postoperatoria tardía se obtuvo unas horas después de finalizar la cirugía, cuando el paciente regresaba a la planta de hospitalización desde la sala de reanimación. En todas ellas se determinaron el calcio total y el iónico, las proteínas totales (para realizar la corrección del calcio) y la PTHi.

Dado que en el área quirúrgica donde se realizaron las intervenciones no existía ningún dispositivo para el envío de muestras de sangre al laboratorio, todas las muestras se enviaron a través del tubo neumático de la planta de hospitalización del paciente. Por tanto, aquellas muestras obtenidas en quirófano fueron transportadas hasta el tubo neumático por algún miembro del equipo quirúrgico a la mayor brevedad posible desde su extracción.

Durante la fase II se simplificó el procedimiento del estudio, y únicamente se obtuvieron una muestra preoperatoria y otra postoperatoria tardía. En ambos casos solamente se determinó la PTHi y fueron extraídas en la planta de hospitalización (la preoperatoria tras el ingreso del paciente y antes de que se desplazara al área quirúrgica, y la postoperatoria cuando el paciente regresaba de la sala de reanimación).

Determinación de PTHi

La determinación de PTHi se llevó a cabo en el laboratorio de análisis clínicos del Hospital Universitario La Paz mediante el sistema IMMULITE 2000. Este sistema emplea la técnica de ICMA con un anticuerpo monoclonal fijo a la fase sólida dirigido contra la PTH(44-84) y un segundo anticuerpo policlonal dirigido contra la PTH(1-34) conjugado con fosfatasa alcalina para la cuantificación mediante quimioluminiscencia¹⁰. El ciclo de incubación dura 60 minutos. El ensayo reconoce únicamente PTHi, entendiendo como tal la PTH(1-84) y los fragmentos de la molécula que sean casi tan largos como ella, habiéndose demostrado una reactividad cruzada con la PTH(7-84).

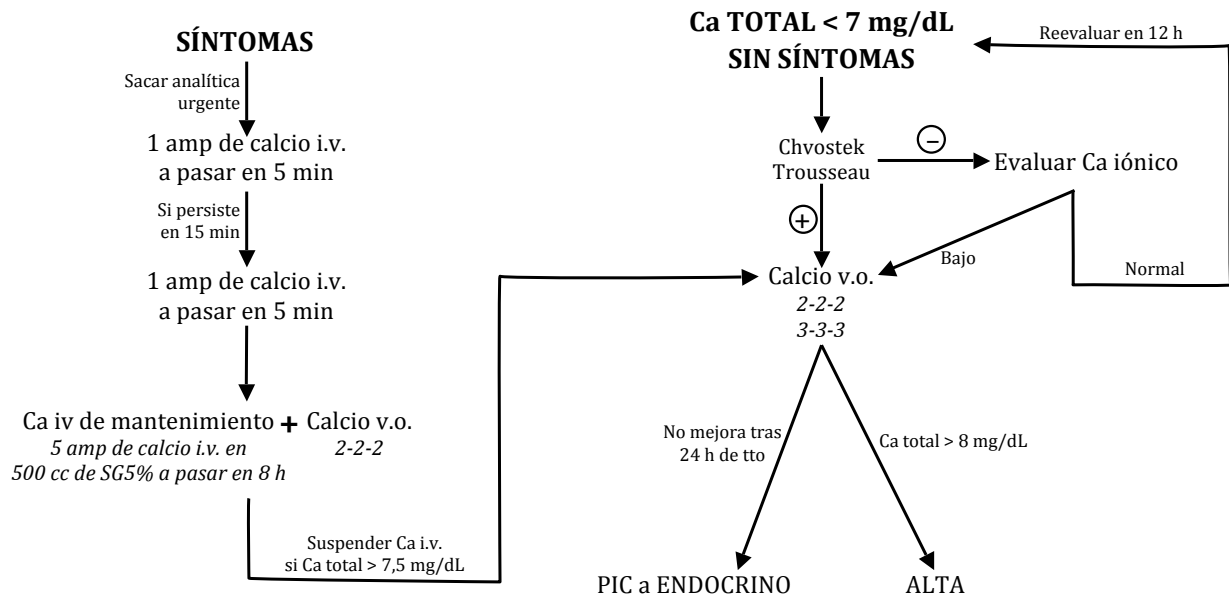
Las muestras fueron recogidas en un tubo de suero de 5 ml, y mantenidas en frío durante todo el proceso de recogida y transporte al laboratorio. Para ello, inmediatamente tras la extracción, el tubo se fijaba a dos envases de suero fisiológico de 10 cc previamente congelados.

El rango de normalidad en nuestro laboratorio oscila entre 12 y 65 pg/mL. La concentración mínima detectable es 3 pg/mL, de manera que las muestras con cantidades inferiores se informan como <3 pg/mL.

Manejo postoperatorio de los pacientes durante el estudio

Durante toda la duración del estudio, los pacientes fueron manejados según las pautas habituales del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario La Paz, sin que los datos obtenidos en la investigación se tomaran en cuenta para las decisiones clínicas. El manejo de la hipocalcemia en nuestro servicio siempre ha seguido una filosofía muy conservadora, priorizando la selección estricta de los pacientes que necesitan tratamiento frente a la estancia hospitalaria. Tradicionalmente hemos considerado que las hipocalcemias postquirúrgicas bioquímicas asintomáticas no necesitan tratamiento y que son el mejor estímulo para conseguir la rápida recuperación de las glándulas paratiroides parcialmente dañadas. Por este motivo, los pacientes se mantenían ingresados durante al menos 48 horas tras la cirugía monitorizando la clínica y las calcemias a las 12 h, 24 h y 48 h de postoperatorio, aproximadamente. Únicamente se iniciaba tratamiento a aquellos pacientes que desarrollaban síntomas de hipocalcemia o signos de tetania latente (Chvostek o Trousseau). Además, el tratamiento se comenzaba con dosis bajas de calcio oral y se iban aumentando las dosis o añadiendo vitamina D únicamente en los casos en los que no se corregía la sintomatología.

El siguiente algoritmo terapéutico fue consensuado previamente al presente estudio entre los Servicios de Endocrinología y de Otorrinolaringología para instaurar tratamiento con suplementos de calcio tras una tiroidectomía total:



NOTAS:

Calcio oral: comprimidos con 500 mg de calcio elemento (Mastical®, Calcium Sandoz Forte®)

Calcio i.v.: ampollas de 10 ml con 100 mg (5 mEq) de calcio (Suplecal®)

Chvostek: percusión por delante del trago y observar contracción de mc faciales.

Trousseau: mantener manguito hinchado por encima de la PAS al menos 2 min. Positivo si espasmo distal (no parestesias). Anotar tiempo.

Variables del estudio

Variables principales

- Paciente excluido sí/no
- Analíticas preoperatoria, postoperatoria inmediata y postoperatoria tardía:
 - PTHi
 - Calcio total
 - Calcio iónico
 - Proteínas totales
- Variables calculadas a partir de los valores analíticos:
 - Valor absoluto de PTHi postoperatoria: el valor de PTHi en pg/mL obtenido en las analíticas postoperatorias inmediata o tardía. En adelante se denominarán PTH_{inmed} y $PTH_{tardía}$

- Disminución de PTHi: el porcentaje de disminución de la PTHi postoperatoria respecto de la preoperatoria. Para su cálculo se emplean los valores de PTHi obtenidos en las analíticas mediante la fórmula:
$$Dism = \frac{PTH_{post} - PTH_{pre}}{PTH_{pre}} \times 100.$$

En adelante se denominarán Dism_{inmed} y Dism_{tardía}, según que se calculen a partir de la muestra postoperatoria inmediata o la tardía

- Necesidad de tratamiento para hipocalcemia sí/no

Variables secundarias

- Variables demográficas:
 - Edad
 - Sexo
- Variables clínicas:
 - Diagnóstico preoperatorio
 - Anatomía patológica
- Variables quirúrgicas:
 - Fecha y hora de la cirugía
 - Tipo de cirugía: tiroidectomía total en 1 ó 2 tiempos
 - Visualización de paratiroides: 1, 2, 3 ó 4
 - Reimplante de paratiroides: sí/no
 - Vaciamiento ganglionar central: no/ unilateral/ bilateral
 - Vaciamiento ganglionar lateral: no/ unilateral/ bilateral
 - Complicaciones: hemorragia/parálisis recurrencial/seroma
 - Tiempo de ingreso

- Fecha y hora de extracción de analíticas preoperatoria, postoperatoria inmediata y postoperatoria tardía
- Tratamiento para hipocalcemia: calcio v.o./calcio i.v./interconsulta endocrinología

Consideraciones prácticas

La hoja de recogida de datos puede consultarse en el anexo II. Se diseñó una base de datos con el programa informático Filemaker® v.7 que reflejaba exactamente el contenido de la hoja de recogida de datos, en la que se estableció una matriz de entrada de datos con los rangos o valores posibles, así como las diferentes reglas de coherencia entre variables. Como único identificador en la hoja de recogida de datos y en la base de datos de Filemaker® figuraba el número de orden en el que el paciente entró en el estudio. Se mantuvo un registro por separado que relacionaba dicho número de orden con el número de historia clínica del paciente.

Para la realización del análisis estadístico, se exportaron los datos a los programas estadísticos SPSS® v.20, Medcalc® v.14 y R. Se controló la calidad de la información mediante la realización de un análisis exploratorio orientado a la detección de valores discrepantes, fuera de rango o ausentes. El análisis exploratorio también informó respecto a la distribución de las principales variables a estudiar y orientó sobre posibles transformaciones. Se depuraron las bases de datos de los programas estadísticos y se validaron los datos de las mismas como proceso de control, haciendo especial hincapié en los objetivos principales del estudio, para garantizar la calidad de los datos y de los resultados.

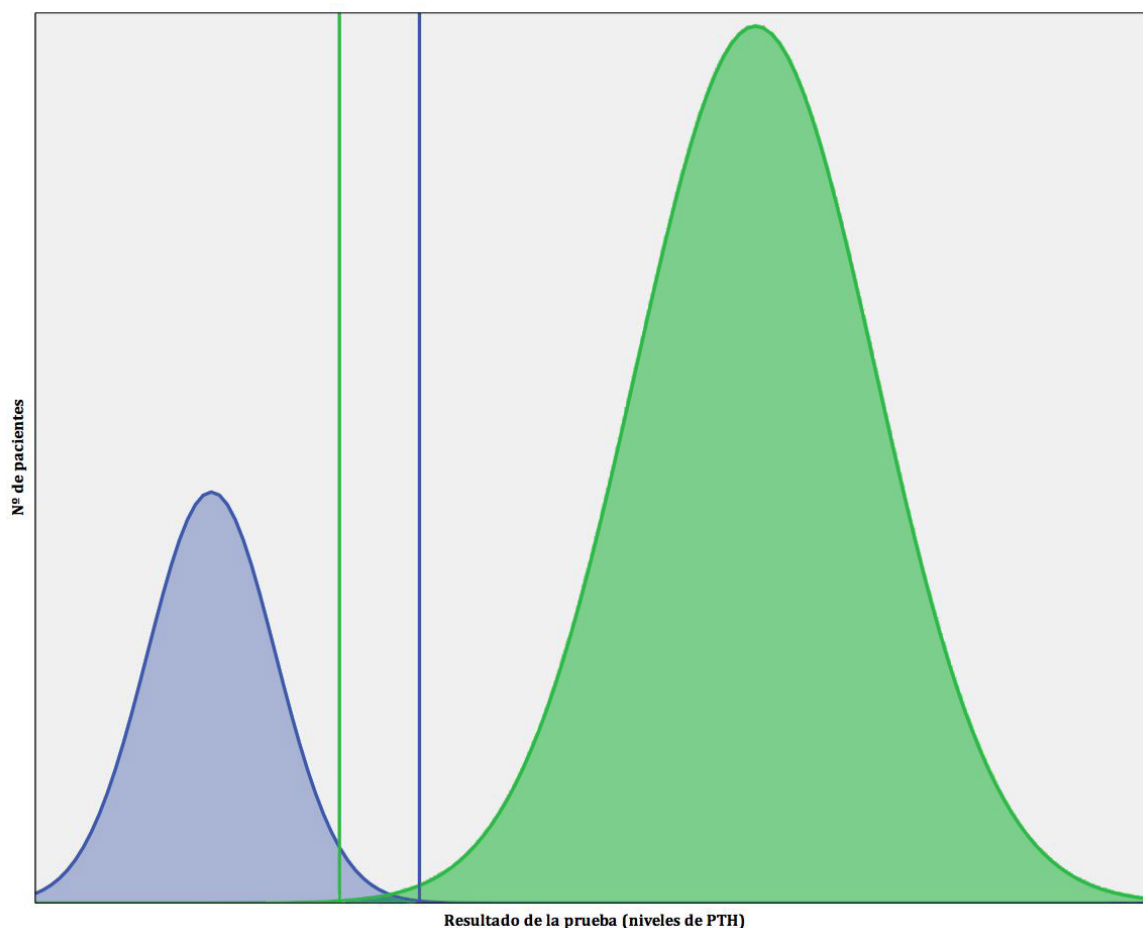
ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis de curvas ROC

Para determinar la exactitud de los métodos diagnósticos se empleó el programa SPSS®. Dicho programa determina las AUC, junto con su error típico, su nivel de significación estadística y su intervalo de confianza del 95%. Como variables de contraste se utilizaron las 4 variables obtenidas a partir de los valores analíticos de PTHi y que se han descrito en el apartado “variables principales del estudio”: PTH_{inmed}, Dism_{inmed}, PTH_{tardía} y Dism_{tardía}. Como variable de estado se empleó la necesidad de haber instaurado tratamiento para hipocalcemia durante el ingreso del paciente.

Para contrastar la capacidad de cada una de las variables para predecir la necesidad de tratamiento para hipocalcemia se compararon entre sí las AUC globales mediante el programa Medcalc®, que utiliza el método descrito por DeLong¹¹⁵, y las AUC parciales mediante el paquete pROC del programa R¹²².

Se determinaron 2 puntos de corte para cada una de las variables que se consideraron con mejor capacidad de predicción. Para ello se emplearon las coordenadas de las curvas ROC. El primer punto de corte se fijó en el menor valor que conseguía una sensibilidad del 100% para la detección de la necesidad de tratamiento, mientras que el segundo se colocó en el mayor valor que determinaba una especificidad del 100%. Ambos puntos de corte se redondearon al número entero más próximo para que fueran más fáciles de recordar una vez establecido el protocolo del test diagnóstico. El motivo de elegir estos puntos de corte queda ejemplarizado en la siguiente gráfica:



La campana verde de la gráfica representa la población de pacientes que no necesitan tratamiento para hipocalcemia, mientras que la azul representa a la población que sí lo necesita. Las líneas verticales verde y azul marcan los dos puntos de corte, de manera que los valores que sean menores al punto de corte (a la izquierda en la gráfica, menores niveles de PTH) se consideran una prueba positiva.

La línea azul marca el primer punto de corte: tiene una sensibilidad del 100% para detectar la necesidad de tratamiento, ya que toda la población azul (enfermedad presente) queda a su izquierda (prueba positiva). De esta forma, podemos confiar en que los pacientes que queden a la derecha de la línea azul no van a necesitar tratamiento, y podrán ser dados de alta con seguridad.

De modo análogo, la línea verde marca el 100% de especificidad: todos los pacientes a la derecha de ese punto de corte (prueba negativa) no van a necesitar tratamiento (enfermedad no presente). Visto de otra manera, cualquier paciente que quede a la izquierda de la línea verde sabemos con seguridad que va a necesitar tratamiento.

Entre ambas líneas verticales queda una zona de penumbra en la que los pacientes tendrán un mayor o menor riesgo de necesitar tratamiento según estén más cerca de la línea verde o de la azul, pero no podemos afirmar con seguridad que vayan a necesitar tratamiento o no. Interesa, por tanto, que esta zona intermedia sea lo más estrecha posible. Por este motivo, colocamos la línea azul en el menor de todos los puntos de corte que determinan una sensibilidad del 100%: en realidad cualquier línea vertical que tracemos a la derecha de la línea azul dejaría toda la población azul a su izquierda, pero ampliaría la zona intermedia. De forma análoga, situamos la línea verde en el mayor de todos los puntos con especificidad del 100%.

Para cada punto de corte se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la prueba, así como los intervalos de confianza del 95% de cada uno de ellos. Para estos cálculos se utilizó una hoja de cálculo de Excel® que puede descargarse de la dirección de internet www.fisterra.com/mbe/investiga/pruebas_diagnosticas/pruebas_diagnosticas.xls

Cálculo del tamaño muestral

Cálculo del poder estadístico necesario para obtener una determinada sensibilidad

Dada la importancia de que ningún paciente que vaya a necesitar tratamiento para hipocalcemia sea dado de alta, pretendemos desarrollar una prueba con una

sensibilidad muy elevada que permita diagnosticar el máximo número de pacientes que vayan a necesitar tratamiento. Por tanto, para el cálculo del tamaño de la muestra fijamos una sensibilidad del 99%, con un error máximo del 4% (anchura del intervalo de confianza). Esto nos conseguiría una sensibilidad mínima del 95%.

Para calcular el mínimo número de pacientes que padezcan la enfermedad (es decir, la suma de verdaderos positivos más falsos negativos) que debemos incluir en la muestra aplicamos la fórmula^{114,123}:

$$VP + FN = Z^2 \times \frac{S \times (1 - S)}{W^2} = 1,96^2 \times \frac{0,99 \times (1 - 0,99)}{0,04^2} = 23,77$$

Siendo:

Z = nivel de confianza (1,96 para un error $\alpha = 0,05$).

S = la sensibilidad que esperamos obtener.

W = margen de error admitido para el intervalo de confianza.

Por tanto, en nuestro estudio, el poder estadístico necesario para conseguir una sensibilidad mínima del 95% es de al menos 24 pacientes que necesiten tratamiento para hipocalcemia.

Cálculo del poder estadístico necesario para comparar dos áreas bajo la curva ROC

Siguiendo los trabajos de Hanley y McNeil^{116,120}, y empleando el programa informático Medcalc® v.14, se puede calcular el poder estadístico necesario para conseguir diferencias significativas, si es que existen, al comparar las AUC de dos métodos diagnósticos aplicados a la misma población de pacientes. Para ello es necesario conocer previamente el coeficiente de correlación entre los valores de cada método diagnóstico para el grupo de pacientes positivo y para el negativo, así como

las AUC que se estiman obtener y la prevalencia de la enfermedad. Estos valores se obtuvieron de los datos de la fase I.

ESTUDIO DE COSTES

No es el objetivo del presente estudio hacer un estudio detallado de coste-beneficio. Sin embargo, sí que calculamos el ahorro conseguido gracias a la reducción del tiempo de hospitalización. Para ello empleamos la población completa de pacientes intervenidos durante el periodo de reclutamiento del estudio, tanto los incluidos como los excluidos. Definimos:

- Ingreso_{real}: días que permaneció ingresado cada paciente.
- Ingreso_{teórico}: en aquellos pacientes que fueron incluidos en el estudio y que se clasificaron dentro del grupo de riesgo muy bajo de hipocalcemia sintomática, el ingreso teórico se consideró de 1 día (pues de haber estado en marcha el protocolo hubieran sido dados de alta al día siguiente de la cirugía). En el resto de pacientes (pacientes excluidos o pacientes incluidos con riesgo de hipocalcemia intermedio o muy alto), el ingreso_{teórico} se hizo coincidir con el ingreso_{real}.
- Ingreso_{ahorrado}: el número de días que se obtiene de restar en cada paciente el ingreso_{real} menos el ingreso_{teórico}.

Al ahorro obtenido por la reducción en el tiempo de ingreso hubo que deducirle los gastos ocasionados por las determinaciones de PTH.

COMITÉ DE ÉTICA

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz en el año 2008. En el anexo III se incluye la resolución de dicho Comité, así como las hojas de información al paciente y consentimiento informado que se emplearon.

RESULTADOS

RESULTADOS

FASE I

Cálculo del tamaño muestral

Puesto que la prevalencia de hipocalcemia post-tiroidectomía en nuestro servicio es de alrededor del 20%^{32,46}, para conseguir el mínimo de 24 pacientes que necesiten tratamiento para hipocalcemia (poder estadístico necesario para conseguir una sensibilidad de al menos el 95%), se calculó que la muestra inicial debería incluir un mínimo de $24/0,2 = 120$ pacientes.

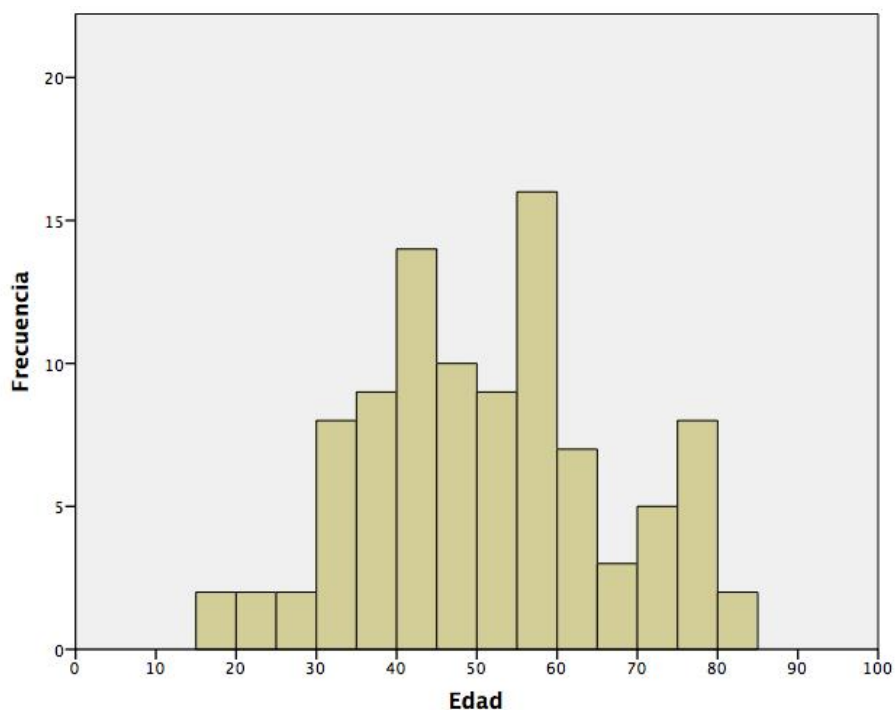
Se estimó que las pérdidas debidas a los criterios de exclusión se situarían en alrededor del 10%, por lo que se decidió analizar los resultados del estudio cuando hubieran sido intervenidos de tiroidectomía total 132 pacientes.

Población incluida

Entre febrero de 2009 y mayo de 2010 se intervinieron de tiroidectomía total en nuestro servicio 134 pacientes, alcanzando los 132 que se habían determinado durante el cálculo del tamaño muestral.

De los 134 pacientes, 37 (28%) fueron excluidos: 25 de ellos (19% del total) padecían condiciones clínicas que podían interferir con la homeostasis del calcio, 11 pacientes (8% del total) fueron excluidos porque se produjeron errores en la extracción o procesamiento de alguna de las muestras y 1 paciente (<1% del total) rechazó participar en el estudio. Por tanto, finalmente se incluyeron 97 pacientes en esta fase del estudio.

De los 97 pacientes, 18 (19%) eran varones y 79 (81%) mujeres. La edad media fue de 52 años, con una desviación típica de 15,4. El histograma de frecuencias de edad se muestra a continuación:

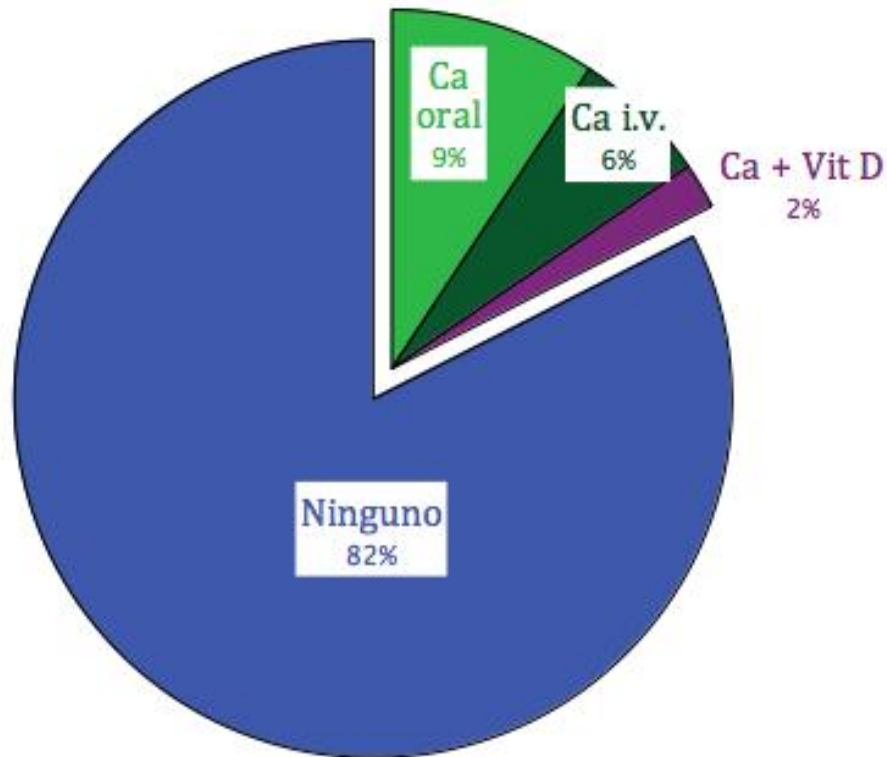


El diagnóstico endocrinológico para indicar el tratamiento quirúrgico fue de bocio multinodular en el 47% de los casos, de sospecha de malignidad en otro 48% y de enfermedad de Graves en el 5% restante.

El 89% de la muestra se intervino de tiroidectomía total en un único tiempo quirúrgico, mientras que el 11% restante se sometió al segundo tiempo quirúrgico durante el periodo de reclutamiento. En el 51% de los pacientes se identificaron las 4 glándulas paratiroides durante la cirugía, en el 31% se identificaron 3, en el 17% se identificaron 2 y en el 1% únicamente se identificó 1 glándula. alguna de las glándulas paratiroides fue reimplantada en el 8% de los pacientes.

Un total de 17 pacientes (17,5%) necesitaron tratamiento para la hipocalcemia.

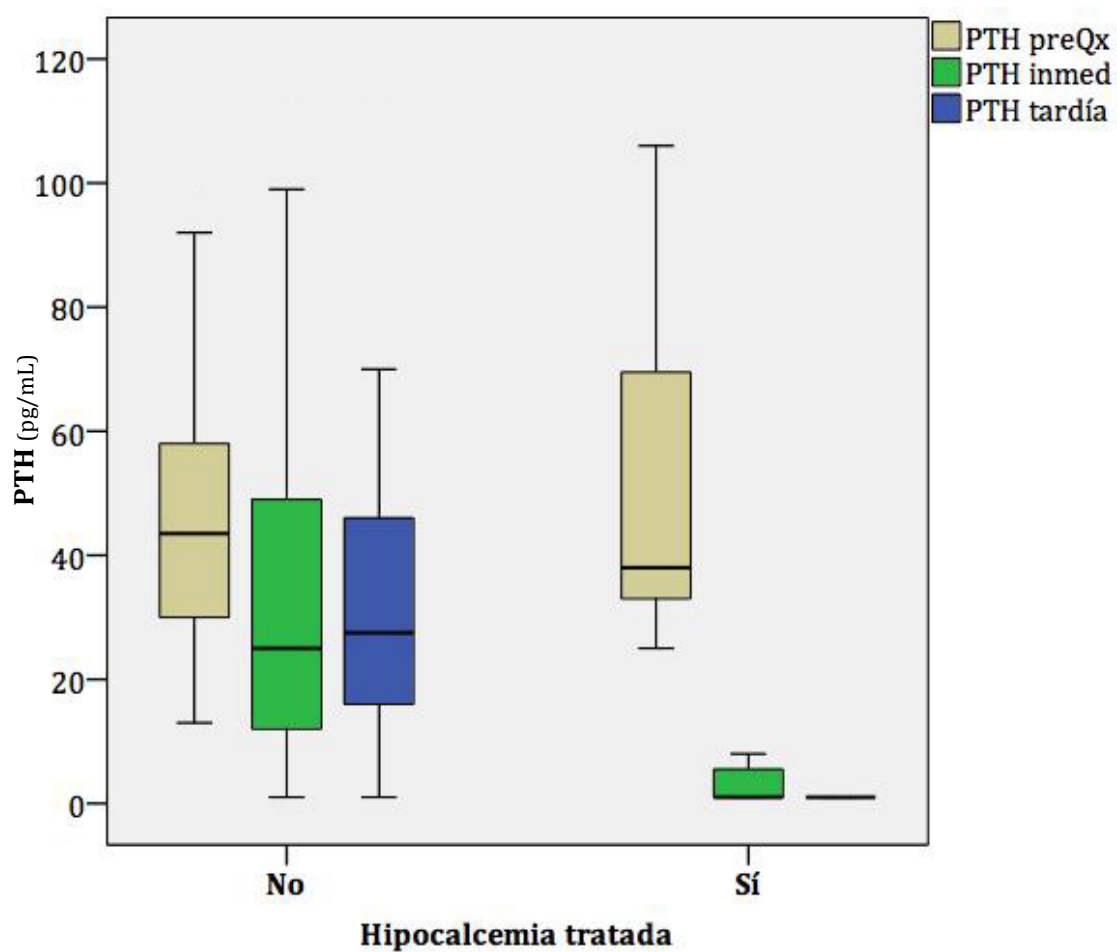
El tipo de tratamiento requerido se resume en el siguiente gráfico:



En cuanto a los valores de PTHi, comparando entre sí los resultados de cada paciente se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la PTHi preoperatoria y cada una de las muestras postoperatorias ($p < 0,01$) mientras que las determinaciones de PTHi postoperatorias inmediata y tardía no difirieron estadísticamente entre sí ($p = 0,24$). Comparando el grupo de pacientes que requirieron tratamiento para hipocalcemia con el que no lo hicieron, no hubo diferencias significativas entre los valores de PTHi preoperatoria ($p = 0,85$) aunque sí entre los de las dos muestras postoperatorias ($p < 0,01$). Los datos se resumen en las siguientes tabla y gráfica:

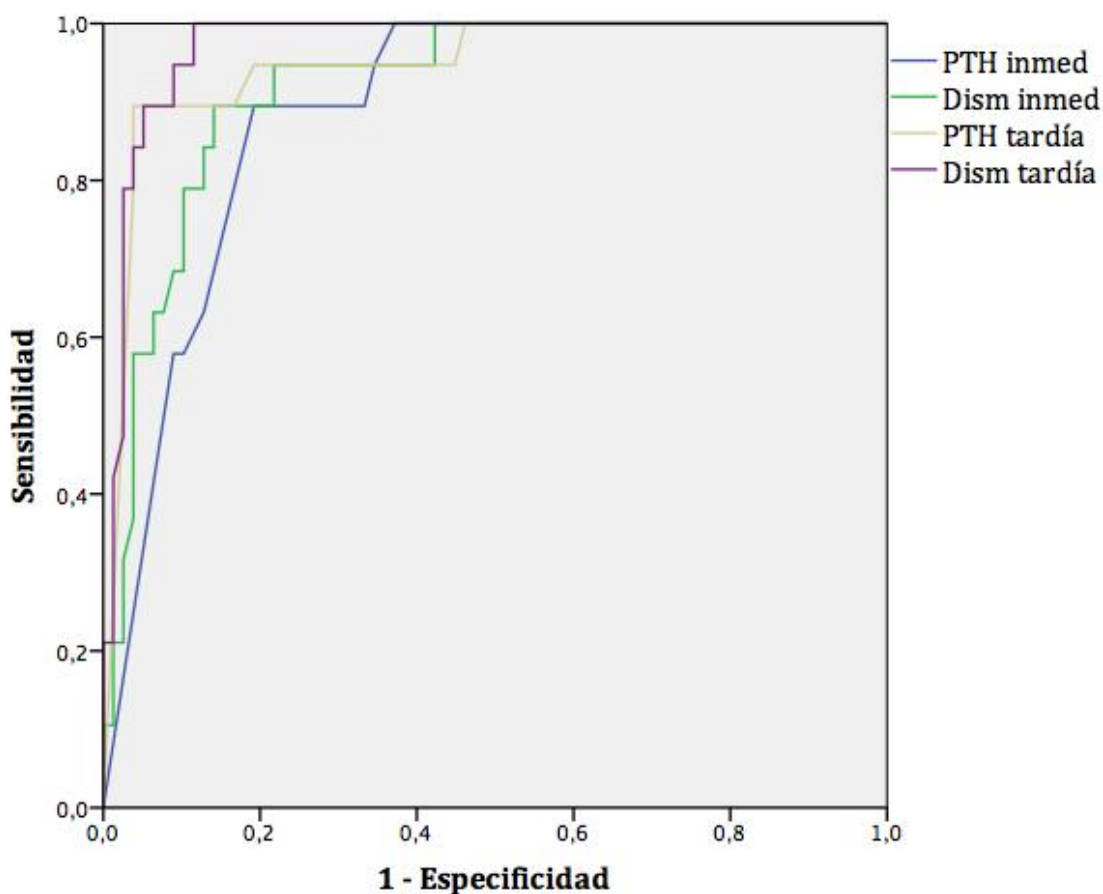
	Todos los pacientes	Hipocalcemia no tratada	Hipocalcemia tratada	p
PTH _{preop}	53 ± 37	52 ± 38	54 ± 30	0,854
PTH _{inmed}	26 ± 25	31 ± 25	4 ± 5	<0,001
PTH _{tardía}	29 ± 34	35 ± 35	3 ± 6	<0,001

Los valores de PTH se muestran en pg/mL (media±SD)



Cálculo de la exactitud de las variables evaluadas

Las AUC para las 4 variables evaluadas, junto con sus correspondientes errores típicos, significación estadística e intervalos de confianza del 95% se resumen en las siguientes gráfica y tabla:



	AUC	Error típico	Significación	IC 95%
PTH _{inmed}	0,889	0,034	<0,001	0,823 – 0,956
Dism _{inmed}	0,920	0,030	<0,001	0,861 – 0,979
PTH _{tardía}	0,947	0,028	<0,001	0,893 – 1,000
Dism _{tardía}	0,973	0,015	<0,001	0,944 – 1,000

Comparación de la exactitud de las distintas variables entre sí

La siguiente tabla resume los valores obtenidos de la comparación de las AUC globales obtenidas de cada una de las 4 variables estudiadas:

	PTH _{inmed} vs Dism _{inmed}	PTH _{inmed} vs PTH _{tardía}	PTH _{inmed} vs Dism _{tardía}	Dism _{inmed} vs PTH _{tardía}	Dism _{inmed} vs Dism _{tardía}	PTH _{tardía} vs Dism _{tardía}
Diferencia entre áreas	-0,03	-0,06	-0,08	-0,03	-0,05	-0,03
Error típico	0,02	0,04	0,03	0,04	0,03	0,02
IC 95%	0,01 – 0,06	-0,01 – 0,13	0,02 – 0,15	-0,05 – 0,10	-0,01 – 0,11	-0,02 – 0,07
Estadístico z	2,01	1,63	2,62	0,74	1,85	1,23
Significación	p = 0,04	p = 0,10	p < 0,01	p = 0,46	p = 0,06	p = 0,22

En la tabla siguiente se muestra la comparación de las AUC parciales en el rango de sensibilidades 100%-95% calculadas para las 4 variables del estudio:

	PTH _{inmed} vs Dism _{inmed}	PTH _{inmed} vs PTH _{tardía}	PTH _{inmed} vs Dism _{tardía}	Dism _{inmed} vs PTH _{tardía}	Dism _{inmed} vs Dism _{tardía}	PTH _{tardía} vs Dism _{tardía}
Diferencia entre áreas	0,0032	0,0048	-0,0122	0,0016	-0,0154	-0,0170
Estadístico D	0,71	0,54	-3,04	0,15	-2,43	-2,19
Significación	p = 0,48	p = 0,59	p < 0,01	p = 0,88	p = 0,02	p = 0,03

Finalmente, la próxima tabla refleja la comparación de las AUC parciales para especificidades $\geq 95\%$ calculadas para las 4 variables del estudio:

	PTH _{inmed} vs Dism _{inmed}	PTH _{inmed} vs PTH _{tardía}	PTH _{inmed} vs Dism _{tardía}	Dism _{inmed} vs PTH _{tardía}	Dism _{inmed} vs Dism _{tardía}	PTH _{tardía} vs Dism _{tardía}
Diferencia entre áreas	-0,0070	-0,0174	-0,0202	-0,0104	-0,0132	-0,0028
Estadístico D	-1,15	-1,98	-2,12	-1,06	-1,59	-0,46
Significación	p = 0,25	p = 0,04	p = 0,03	p = 0,29	p = 0,11	p = 0,65

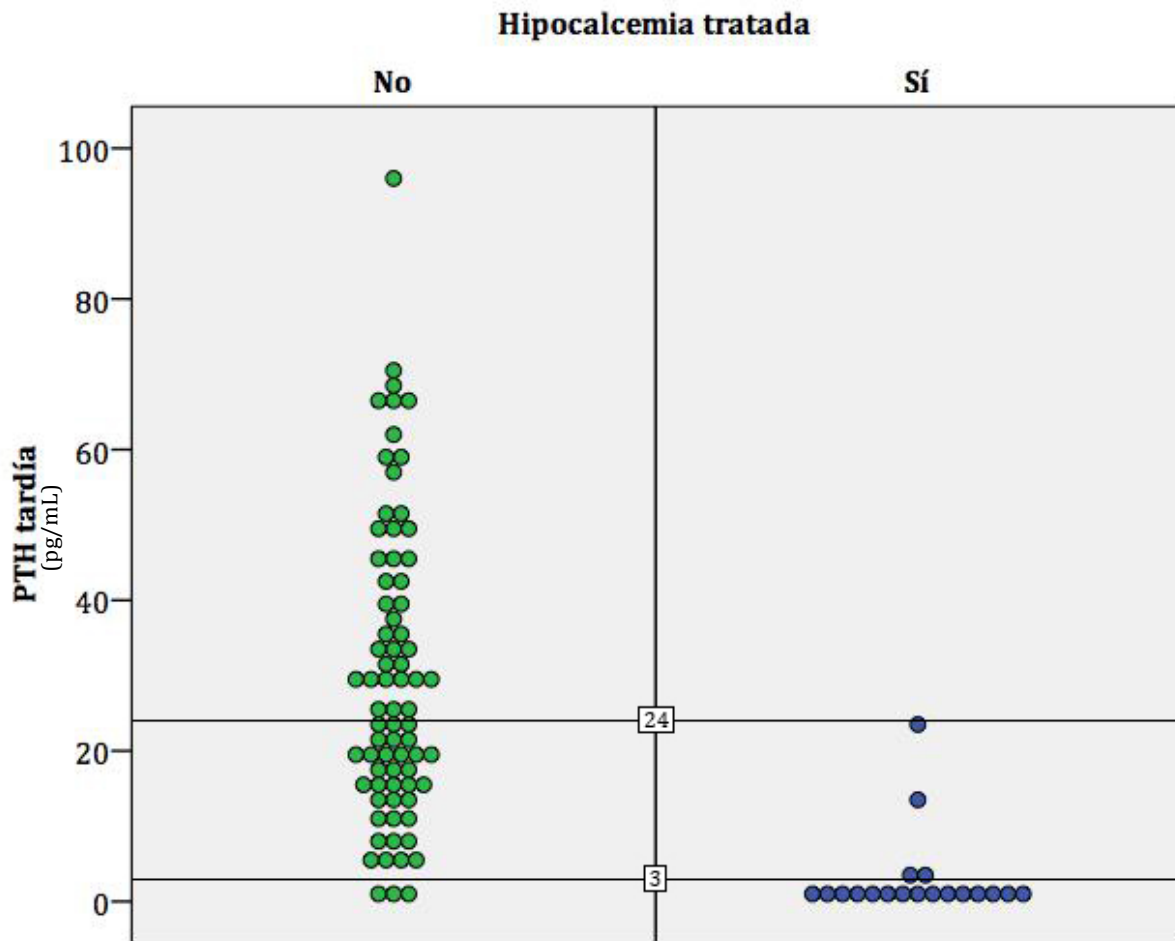
Variable $PTH_{tardía}$

Determinación de los puntos de corte

La siguiente tabla muestra un extracto de las coordenadas de la curva ROC para la variable $PTH_{tardía}$. Para simplificar, se muestran únicamente aquellas próximas a los puntos de corte seleccionados.

$PTH_{tardía}$ (pg/mL)	S	1 - E
0,00	0,000	0,000
2,00	0,789	0,038
3,50	0,842	0,038
4,50	0,895	0,038
5,50	0,895	0,077
7,00	0,895	0,090
⋮	⋮	⋮
21,50	0,947	0,410
22,50	0,947	0,423
23,50	0,947	0,449
24,50	1,000	0,462
25,50	1,000	0,474
27,50	1,000	0,500
⋮	⋮	⋮
192,00	1,000	0,987
268,00	1,000	1,000

En zona sombreada en verde se aprecia como entre 24,5 y 23,5 la sensibilidad pasa del 100% al 94,7%. Por tanto, definimos una $PTH_{tardía} = 24$ pg/mL como el punto de corte que determina una sensibilidad del 100%. De forma análoga, una $PTH_{tardía} < 3$ pg/mL (el límite inferior de detección de nuestro laboratorio) determina una especificidad de casi el 100%. La siguiente figura muestra la representación gráfica de estos puntos de corte:



Cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos

Desde un punto de vista estadístico, cada punto de corte representa una prueba diagnóstica diferente. Con cada uno de los puntos de corte anteriores construimos una tabla de 2 x 2:

	Hipocalcemia tratada	
	Sí	No
$PTH_{tardía} < 3$	15	3
$PTH_{tardía} \geq 3$	4	75

	Hipocalcemia tratada	
	Sí	No
$PTH_{tardía} < 24$	18	35
$PTH_{tardía} \geq 24$	1	43

A partir de estas tablas, calculamos la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos, con sus respectivos intervalos de confianza del 95%, para cada uno de los puntos de corte:

	Punto de corte <3/≥3			Punto de corte <24/≥24	
		IC95%			IC95%
S	78,9%	56,7% – 91,5%	S	94,7%	75,4% – 99,1%
E	96,2%	89,3% – 98,7%	E	55,1%	44,1% – 65,7%
VPP	83,3%	60,8% – 94,2%	VPP	34,0%	22,7% – 47,4%
VPN	94,9%	87,7% – 98,0%	VPN	97,7%	88,2% – 99,6%

Finalmente, combinando ambos puntos de corte obtenemos la siguiente tabla:

	Hipocalcemia tratada		
	Sí	No	
PTH _{tardía} <3	15 16%	3 3%	18 19%
PTH _{tardía} ≥3 y <24	3 3%	32 33%	35 36%
PTH _{tardía} ≥24	1 1%	43 44%	44 45%
	19 20%	78 80%	97 100%

Variable Dism_{tardía}

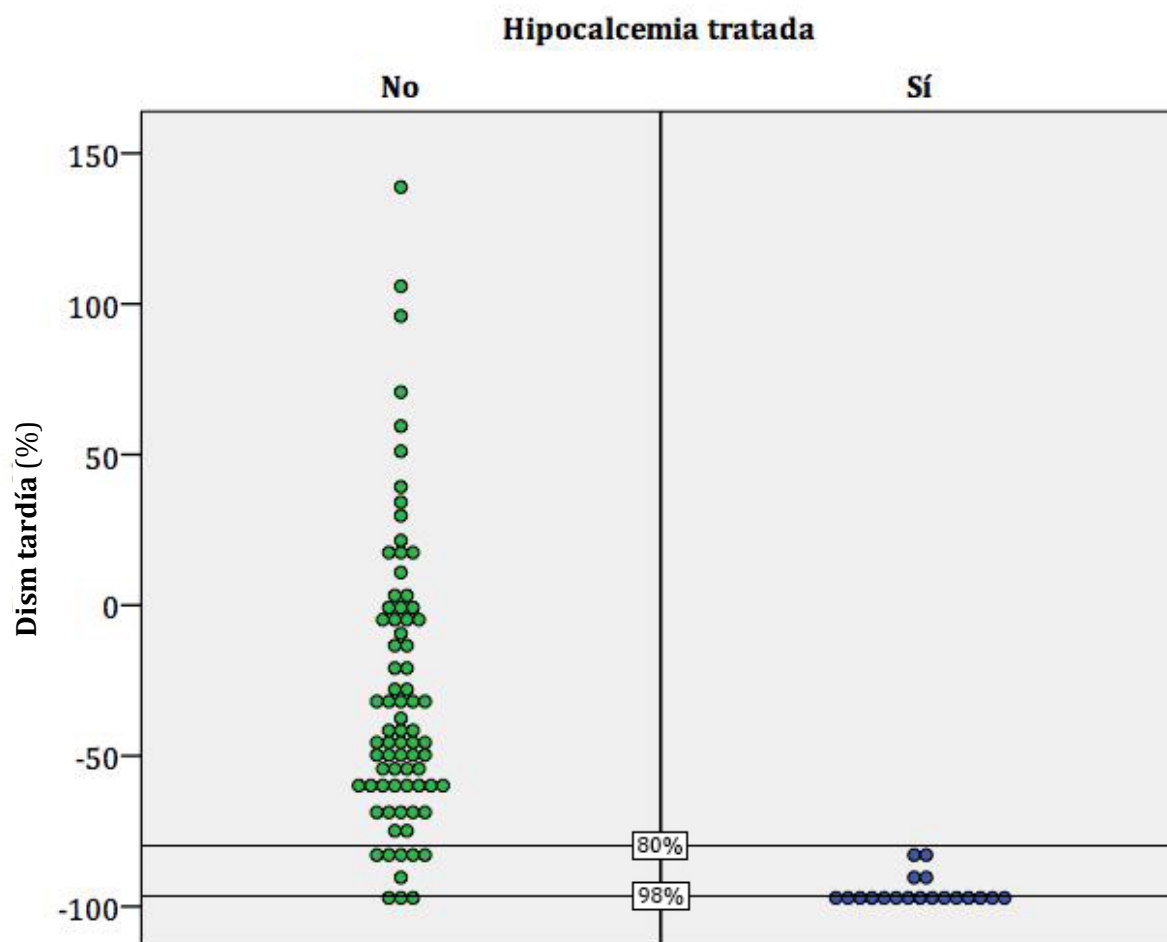
Determinación de los puntos de corte

Tal y como hemos hecho anteriormente, mostramos las coordenadas más relevantes de la curva ROC de la variable Dism_{tardía}:

Dism _{tardía} (%)	S	1 - E
-100,00	0,000	0,000
-98,86	0,053	0,000
-98,64	0,105	0,000
-98,58	0,158	0,000
-98,52	0,211	0,000
-98,41	0,211	0,013
-98,30	0,263	0,013
-98,12	0,316	0,013
-97,66	0,368	0,013
-97,33	0,421	0,013
⋮	⋮	⋮
-83,04	0,947	0,090
-82,76	0,947	0,103
-81,98	0,947	0,115
-79,01	1,000	0,115
-74,88	1,000	0,128
-71,72	1,000	0,141
⋮	⋮	⋮
222,96	1,000	0,987
308,14	1,000	1,000

Se fijó una Dism_{tardía} =80% como el punto de corte que determinaba una sensibilidad del 100% (zona sombreada en verde). La especificidad pasaba a ser del 100% con una Dism_{tardía} entre el 98,41% y el 98,52%, por lo que este punto de corte se

redondeó al 98%. Estos puntos de corte se representan gráficamente en la siguiente figura:



Cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos

Las tablas de 2 x 2 para cada punto de corte se muestran a continuación:

	Hipocalcemia tratada	
	Sí	No
$\text{Dism}_{\text{tardía}} \geq 98\%$	6	1
$\text{Dism}_{\text{tardía}} < 98\%$	13	77

	Hipocalcemia tratada	
	Sí	No
$\text{Dism}_{\text{tardía}} > 80\%$	19	9
$\text{Dism}_{\text{tardía}} \leq 80\%$	0	69

Los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos calculados a partir de ellas son:

	Punto de corte $\geq 98\%$ / $<98\%$ IC95%			Punto de corte $>80\%$ / $\leq 80\%$ IC95%	
S	31,6%	15,4% – 54,0%	S	100,0%	83,2% – 100%
E	98,7%	93,1% – 99,8%	E	88,5%	79,5% – 93,8%
VPP	85,7%	48,7% – 97,4%	VPP	67,9%	49,3% – 82,1%
VPN	85,6%	76,8% – 91,4%	VPN	100,0%	94,7% – 100%

Y la clasificación de los pacientes combinando los dos puntos de corte:

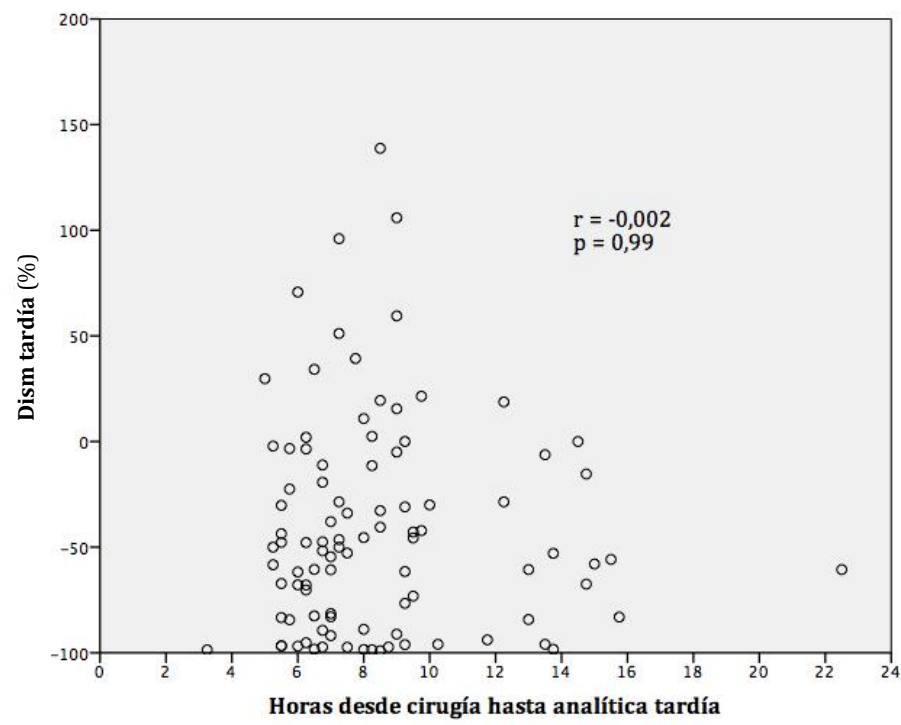
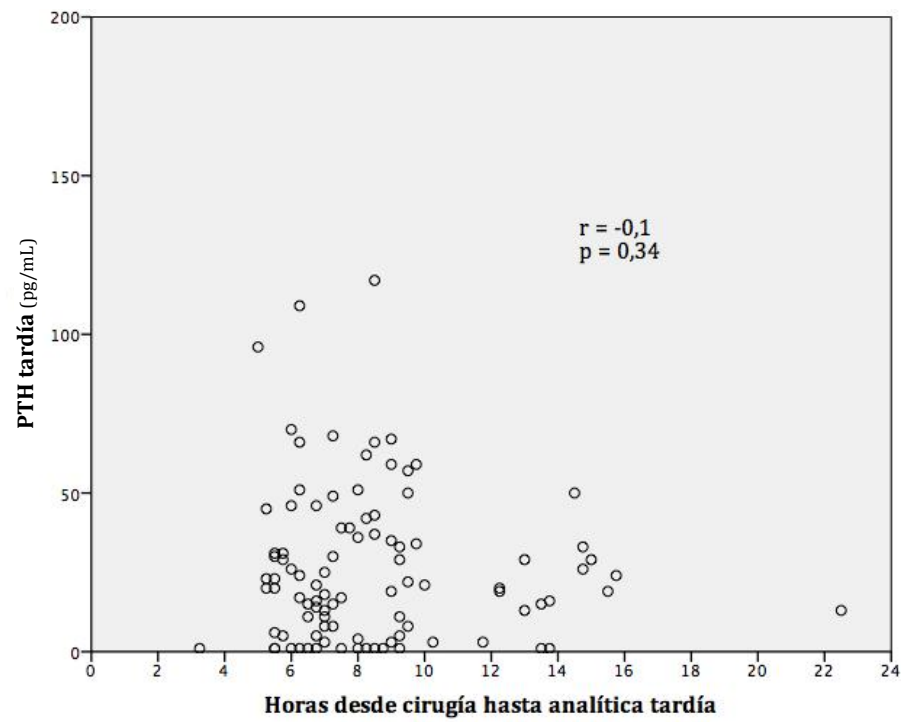
	Hipocalcemia tratada		
	Sí	No	
$\text{Dism}_{\text{tardía}} \geq 98\%$	6 6%	1 1%	7 7%
$\text{Dism}_{\text{tardía}} < 98\% \text{ y } > 80\%$	13 14%	8 8%	21 22%
$\text{Dism}_{\text{tardía}} \leq 80\%$	0 0%	69 71%	69 71%
	19 20%	78 80%	97 100%

Influencia del momento de extracción de la muestra

El tiempo transcurrido entre la finalización de la cirugía y la extracción de la muestra postoperatoria tardía varió entre un mínimo de 3 horas y un máximo de 22 horas, con una media de 8,5 horas y una desviación típica de 3,1 horas. Como puede comprobarse en las gráficas que se muestran a continuación, no se demostró ninguna correlación significativa entre el tiempo transcurrido desde el final de la cirugía hasta

la extracción de la analítica postoperatoria tardía y los valores de las variables

$PTH_{tardía}$ y $Dism_{tardía}$:



FASE II

Cálculo del tamaño muestral

Cálculo de la muestra para alcanzar el poder estadístico necesario

Manteniendo la incidencia de hipocalcemia en el 20%, pero corrigiendo el porcentaje de pérdidas al 30% según los resultados obtenidos en la fase I, se calcula que para obtener un mínimo de 24 pacientes que desarrollen hipocalcemia (poder estadístico necesario para conseguir una sensibilidad elevada) deben ser intervenidos de tiroidectomía total un mínimo de 156 pacientes.

Cálculo de la muestra necesaria comparar las variables $PTH_{tardía}$ y $Dism_{tardía}$

Los datos obtenidos durante la fase I se emplearon para calcular el tamaño muestral necesario para obtener diferencias significativas al comparar las AUC de las variables $PTH_{tardía}$ y $Dism_{tardía}$. Se calculó el coeficiente de correlación entre ambas variables para el grupo de pacientes positivo (con hipocalcemia), que fue de 0,602, y para el grupo negativo (sin hipocalcemia), que resultó de 0,533. Asimismo, se emplearon las AUC 0,947 y 0,973 calculadas durante la fase I para las variables $PTH_{tardía}$ y $Dism_{tardía}$. Con estos datos, y asumiendo una prevalencia de hipocalcemia del 20%, se estimaron los siguientes tamaños muestrales según los errores asumibles:

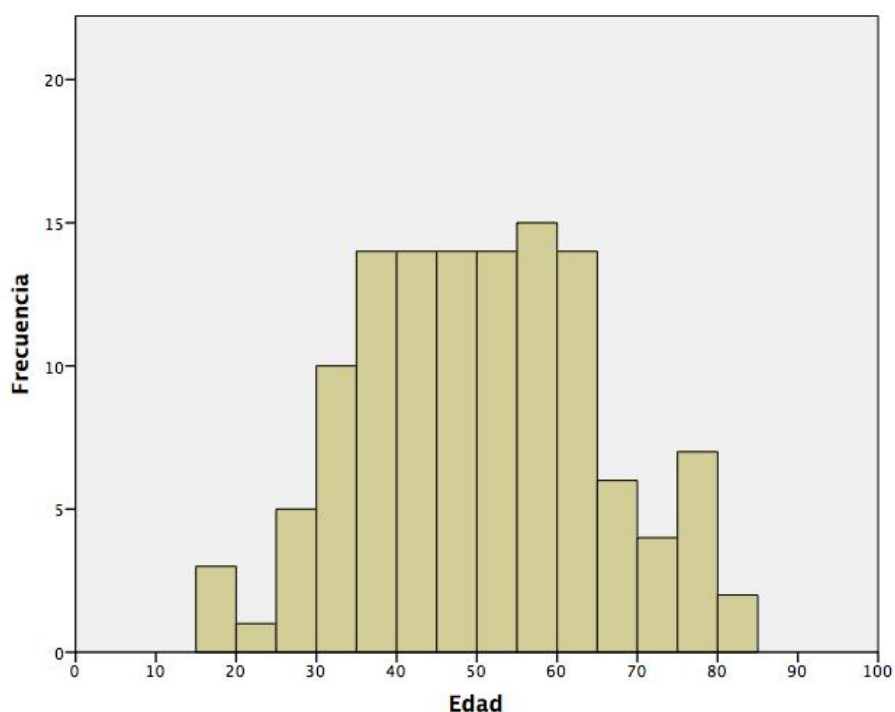
		Error tipo I (α)			
		0,20	0,10	0,05	0,01
Error tipo II (β)	0,20	176 + 704	245 + 980	314 + 1256	474 + 1896
	0,10	249 + 996	330 + 1320	410 + 1640	590 + 2360
	0,05	319 + 1276	410 + 1640	498 + 1992	695 + 2780
	0,01	474 + 1896	584 + 2336	688 + 2752	916 + 3664

Nota: cada casilla de la tabla muestra el mínimo número de pacientes necesarios en el grupo positivo + en el negativo.

Población incluida

Entre junio de 2010 y marzo de 2012 se intervinieron de tiroidectomía total en nuestro servicio 162 pacientes. De ellos, 39 pacientes (24%) fueron excluidos del estudio: 28 pacientes (17% del total) por padecer condiciones clínicas que podían interferir con la homeostasis del calcio, 10 pacientes (6% del total) por errores en la extracción o procesamiento de alguna de las muestras y 1 paciente (<1% del total) por rechazar participar en el estudio. Por tanto, finalmente se incluyeron 123 pacientes en esta fase del estudio.

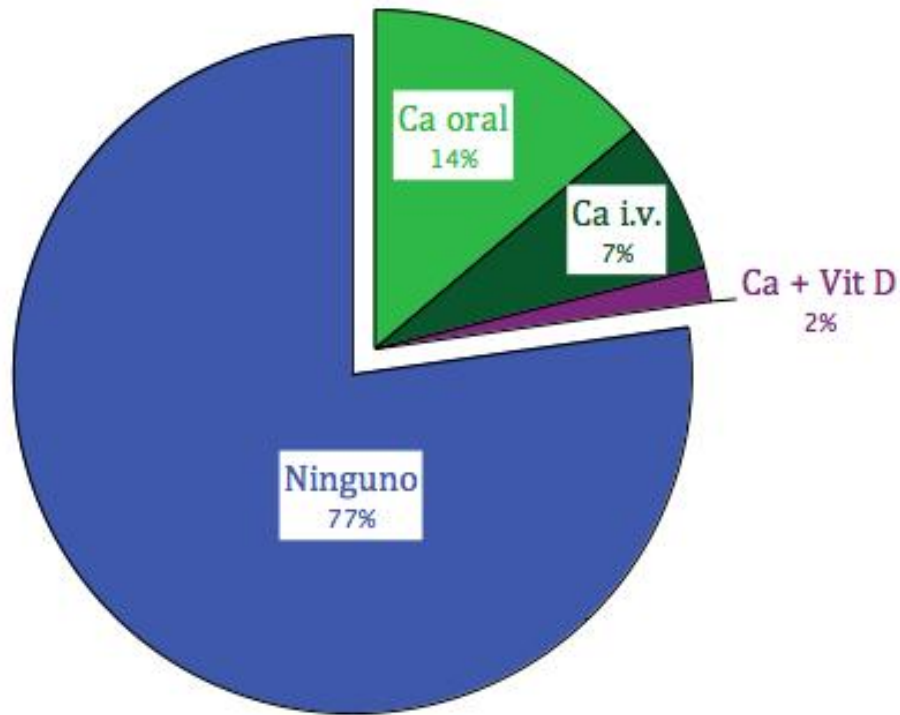
De los 123 pacientes, 22 (18%) eran varones y 101 (82%) mujeres. La media de edad fue de 50 años, con una desviación típica de 14,9. No se encontraron diferencias significativas en el sexo y la edad entre las poblaciones de la fase I y la de la fase II. El histograma de frecuencias de la edad se muestra a continuación:



El diagnóstico endocrinológico con el que el paciente se remitió para cirugía fue de bocio multinodular en el 32% de los casos, sospecha de malignidad en el 50%, enfermedad de Graves en el 15% y tiroidectomía profiláctica por mutación del oncogen RET en el 3%. La proporción de pacientes con enfermedad de Graves fue significativamente mayor en la población de la fase II que en la de la fase I ($p=0,01$).

El 91% de la muestra se intervino en un solo tiempo, mientras que al 9% restante se le realizó el 2º tiempo de la tiroidectomía total durante el periodo de reclutamiento. Se identificaron las 4 paratiroides en el 58% de los pacientes, 3 glándulas en el 24%, 2 paratiroides en el 12%, 1 glándula en el 5% y en el 1% no se identificó ninguna glándula. Se reimplantó alguna de las glándulas paratiroides en un 20% de la muestra. No se encontraron diferencias significativas entre las poblaciones de las fases I y II en cuanto al tipo de intervención quirúrgica ni en cuanto al nº de glándulas paratiroides identificadas, aunque en la población de la fase II se reimplantaron un nº significativamente mayor de glándulas paratiroides ($p=0,03$).

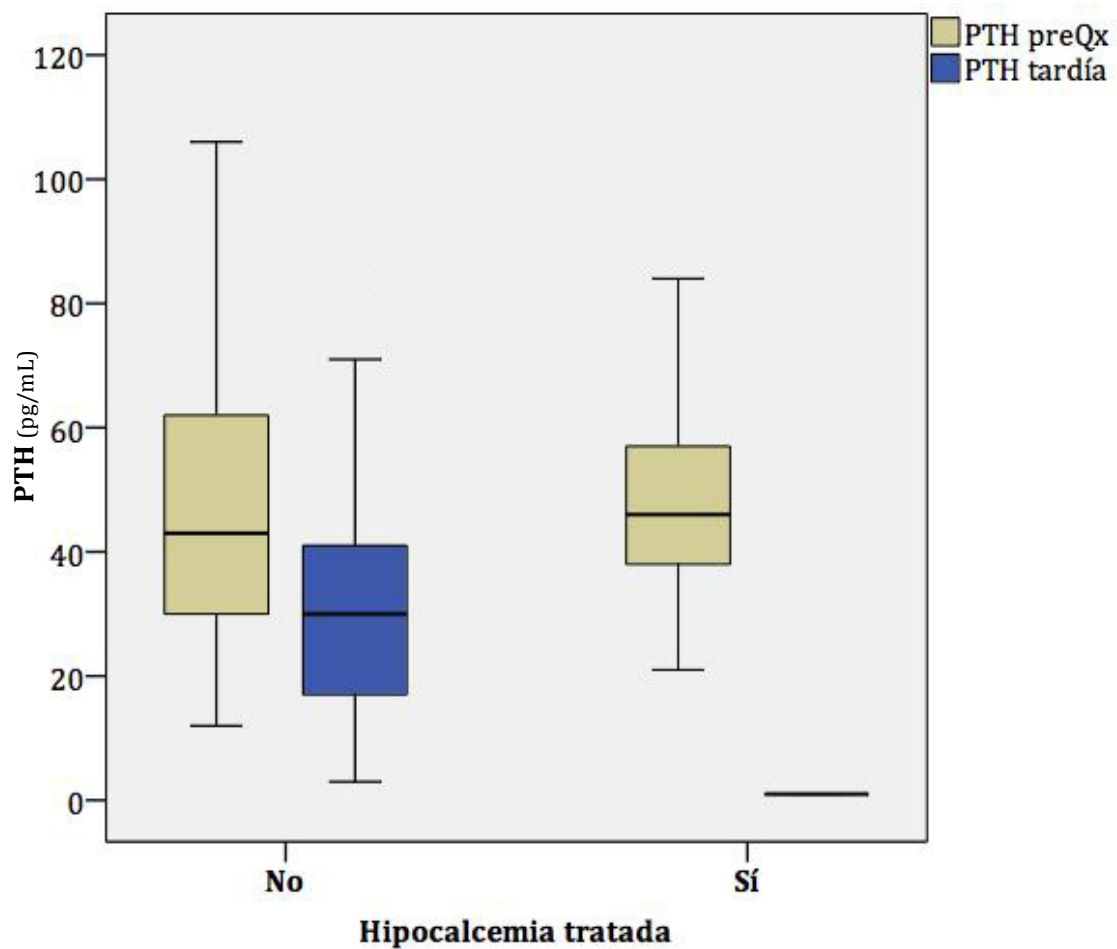
Durante el postoperatorio, 28 pacientes (23%) recibieron tratamiento para la hipocalcemia. Si bien es un porcentaje superior al de la población de la fase I, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,48$). En el siguiente gráfico se muestra el tipo de tratamiento recibido:



La media de la PTH_{tardía} fue significativamente menor a la de la preoperatoria considerando a toda la población en su conjunto ($p < 0,01$). Tal y como se muestra en las siguientes tabla y gráfica, no hubo diferencias significativas entre los valores de PTH preoperatoria de los pacientes que necesitaron tratamiento para hipocalcemia y de los que no, mientras que la PTH_{tardía} de los pacientes que necesitaron tratamiento fue significativamente menor que la de los que no precisaron tratarse:

	Todos los pacientes	Hipocalcemia no tratada	Hipocalcemia tratada	p
PTH _{preop}	48 ± 25	47 ± 21	52 ± 34	0,287
PTH _{tardía}	24 ± 20	31 ± 18	2 ± 3	<0,001

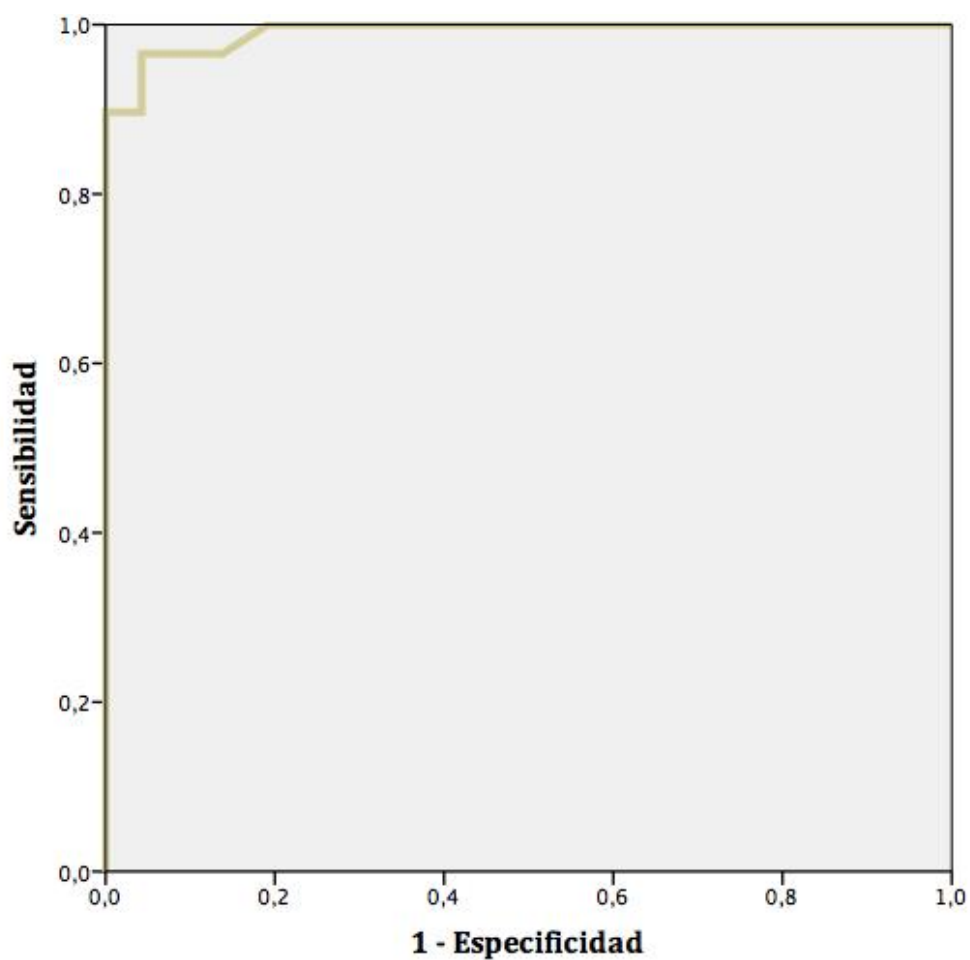
Los valores de PTH se muestran en pg/mL (media±SD)



Variable $PTH_{tardía}$

Cálculo de la exactitud

El AUC de la variable $PTH_{tardía}$ calculada con la población de la fase II fue de 0,991, con un error típico de 0,007, lo que determina un intervalo de confianza del 95% para dicha AUC de 0,979 – 1,000.



Cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos

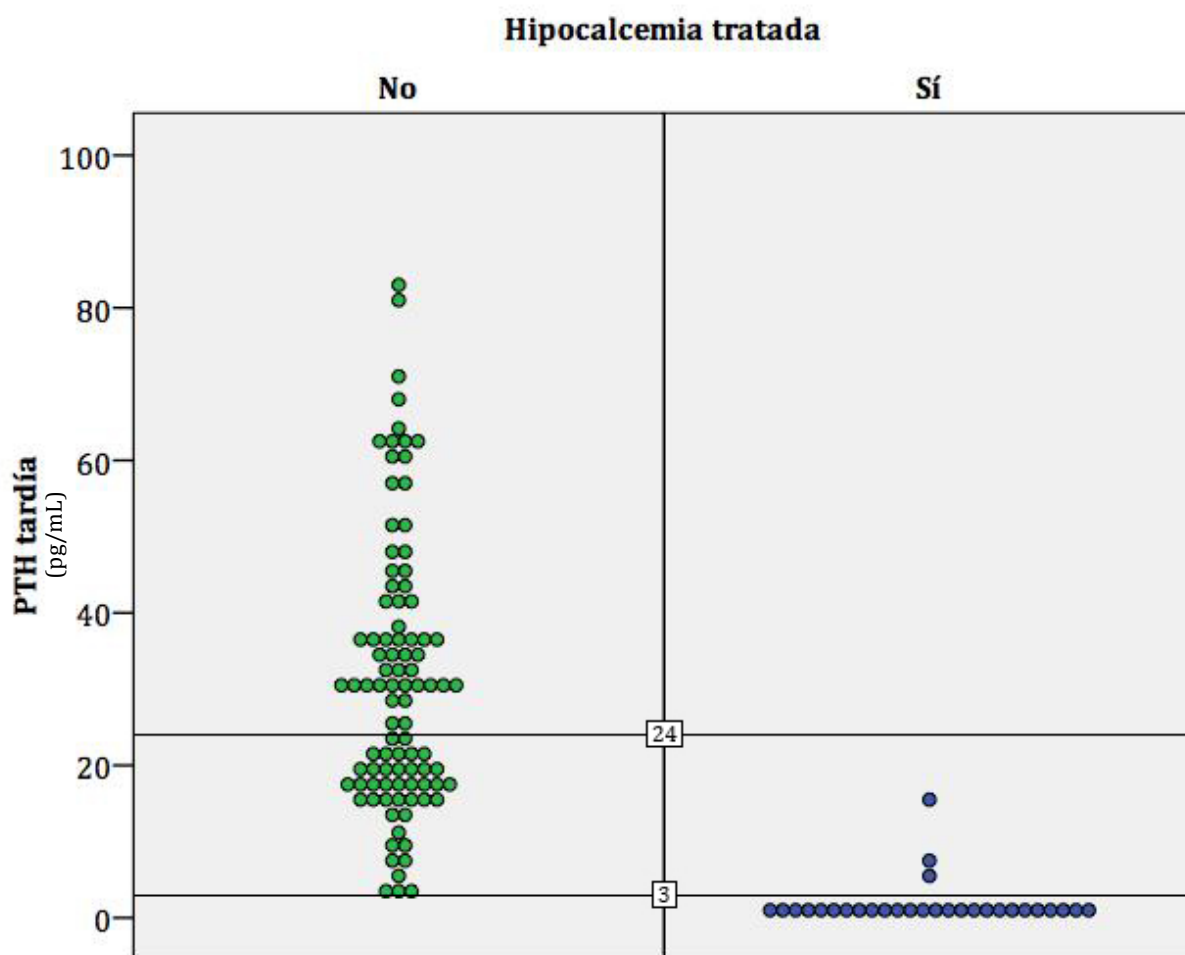
Con los puntos de corte calculados durante la fase I, construimos las correspondientes tablas de 2 x 2 y calculamos la sensibilidad, especificidad y valores predictivos:

	Hipocalcemia tratada	
	Sí	No
$PTH_{tardía} < 3$	26	0
$PTH_{tardía} \geq 3$	3	94

	Hipocalcemia tratada	
	Sí	No
$PTH_{tardía} < 24$	29	40
$PTH_{tardía} \geq 24$	0	54

	Punto de corte <3/≥3 IC95%			Punto de corte <24/≥24 IC95%	
S	89,7%	73,6% – 96,4%	S	100%	88,3% – 100%
E	100%	96,1% – 100%	E	57,4%	47,4% – 67,0%
VPP	100%	87,1% – 100%	VPP	42,0%	31,3% – 53,8%
VPN	96,9%	91,3% – 98,9%	VPN	100%	93,4% – 100%

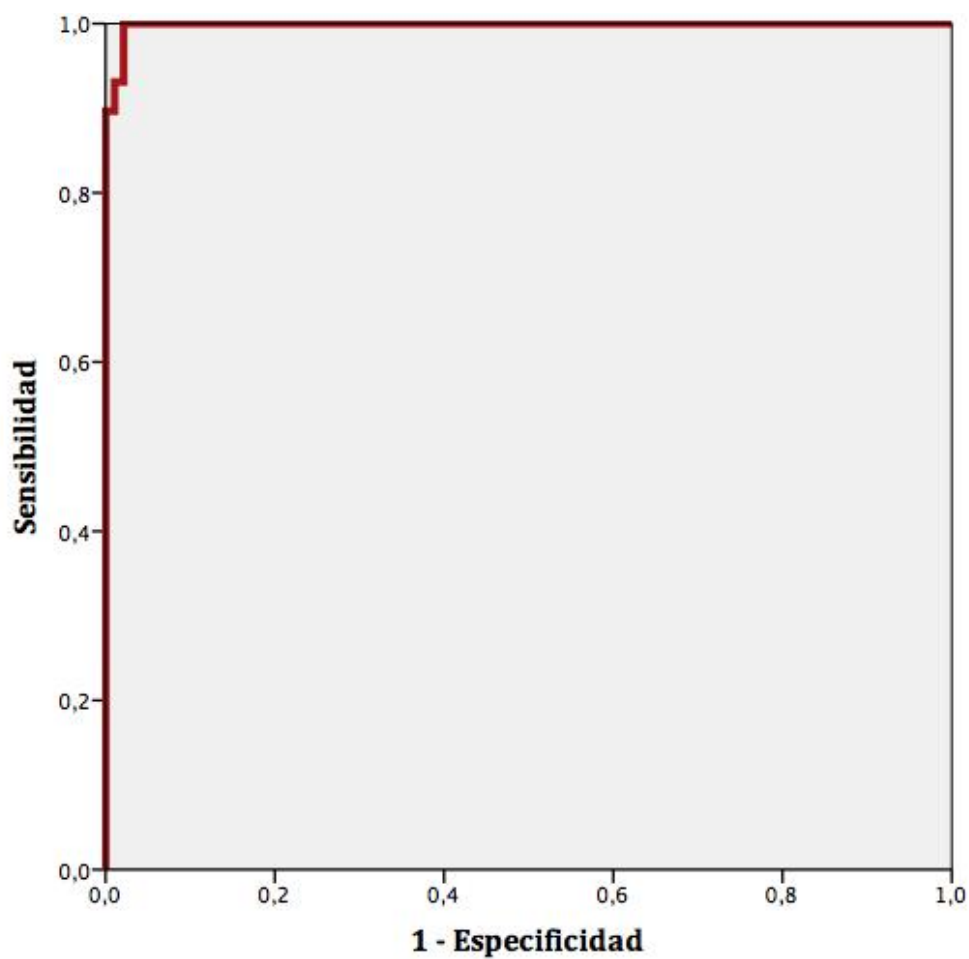
Los puntos de corte se representan en la siguiente gráfica:



Variable $\text{Dism}_{\text{tardía}}$

Cálculo de la exactitud

Con la población de la fase II se calculó un AUC para la variable $\text{Dism}_{\text{tardía}}$ de 0,998 (error típico de 0,002). El intervalo de confianza del 95% fue de 0,995 – 1,000.



Cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos

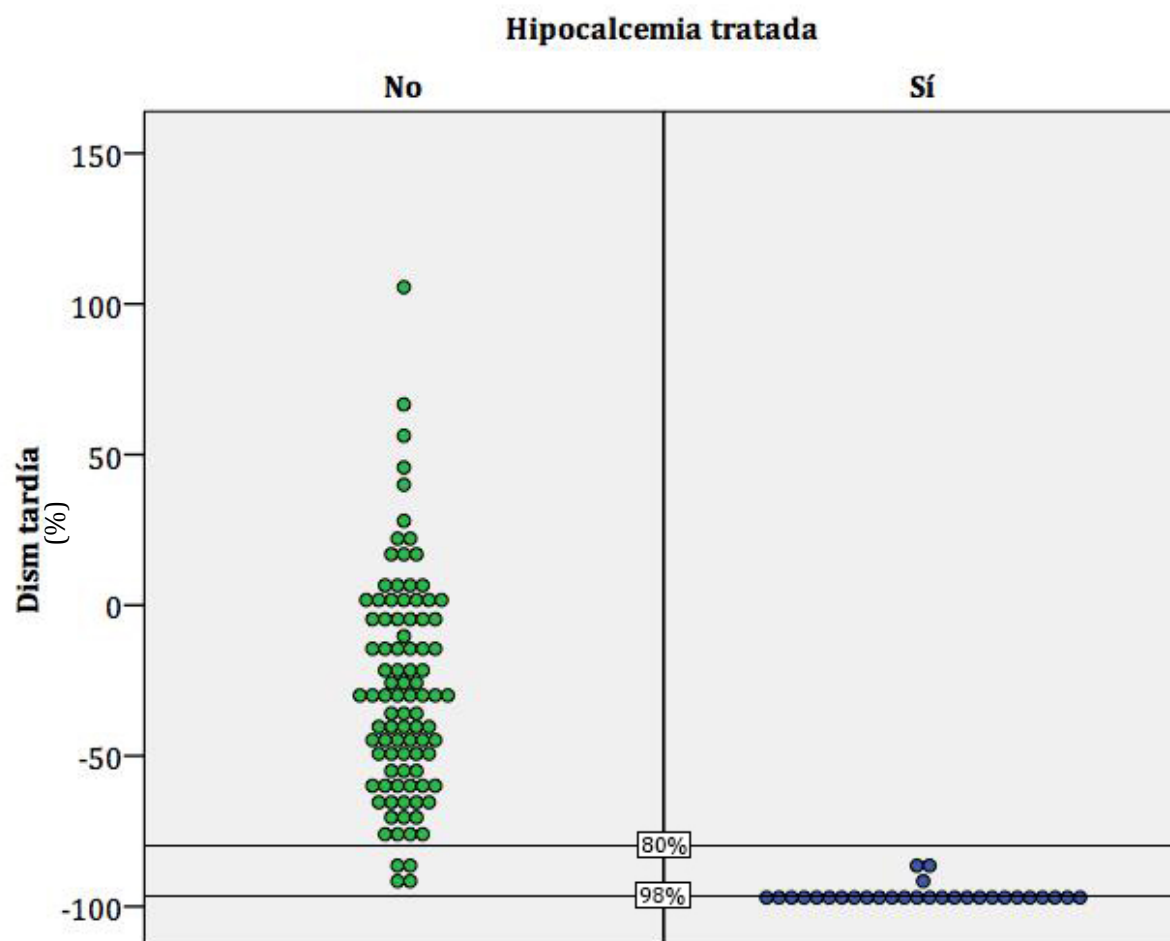
Utilizamos el mismo procedimiento para los cálculos de la variable $\text{Dism}_{\text{tardía}}$:

	Hipocalcemia tratada	
	Sí	No
$\text{Dism}_{\text{tardía}} \geq 98\%$	7	0
$\text{Dism}_{\text{tardía}} < 98\%$	22	94

	Hipocalcemia tratada	
	Sí	No
$\text{Dism}_{\text{tardía}} > 80\%$	29	4
$\text{Dism}_{\text{tardía}} \leq 80\%$	0	90

	Punto de corte $\geq 98\%$ / $<98\%$			Punto de corte $>80\%$ / $\leq 80\%$	
		IC95%			IC95%
S	24,1%	12,2% – 42,1%	S	100%	88,3% – 100%
E	100%	96,1% – 100%	E	95,7%	89,6% – 98,3%
VPP	100%	64,6% – 100%	VPP	87,9%	72,7% – 95,2%
VPN	81,0%	73,0% – 87,1%	VPN	100%	95,9% – 100%

La representación gráfica de los puntos de corte se muestra a continuación:



Clasificación de los pacientes combinando ambas variables

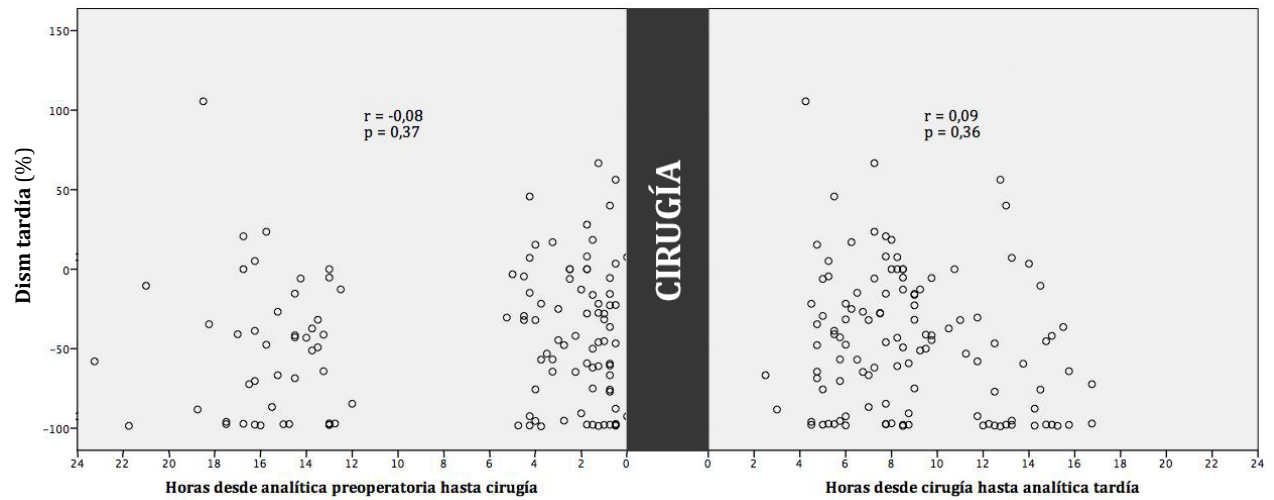
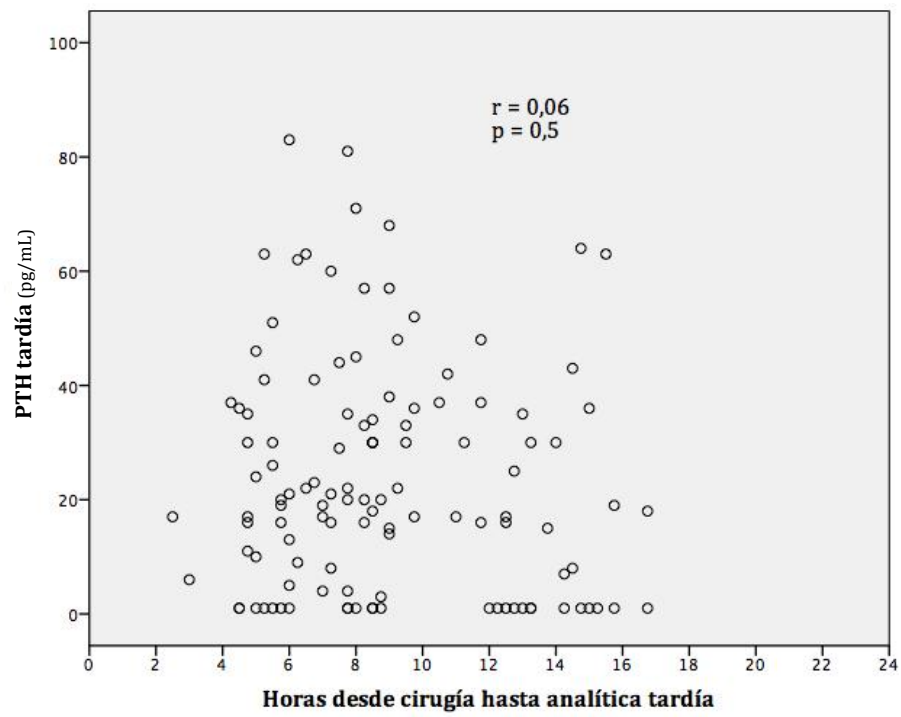
Combinando ambas variables y utilizando los puntos de corte citados anteriormente, clasificamos los pacientes en la siguiente tabla:

	Hipocalcemia tratada		
	Sí	No	
PTH _{tardía} <3 pg/mL	26 21,1%	0 0%	26 21,1%
Dism _{tardía} >80% y PTH _{tardía} ≥3 pg/mL	3 2,5%	4 3,2%	7 5,7%
Dism _{tardía} ≤80%	0 0%	90 73,2%	90 73,2%
	29 23,6%	94 76,4%	123 100%

Influencia del momento de la extracción de la muestra

Entre la extracción de la muestra preoperatoria y el inicio de la cirugía transcurrieron una media de $7 \pm 6,75$ horas (mínimo 0,25 – máximo 23,25 horas). El tiempo transcurrido desde la finalización de la cirugía hasta la extracción de la muestra postoperatoria fue de $10,5 \pm 8,5$ horas (mínimo 2,5 – máximo 66,5 horas).

En las siguientes gráficas se muestra que no existe ninguna relación estadísticamente significativa entre el momento de la extracción de las analíticas y los valores de las variables PTH_{tardía} y Dism_{tardía}:



Estudio de costes

Durante el periodo de reclutamiento del estudio se intervinieron de tiroidectomía total en el servicio de ORL del Hospital Universitario La Paz un total de 296 pacientes. Los días de ingreso real y calculados se resumen en la siguiente tabla:

	Ingreso _{real}	Ingreso _{teórico}	Ingreso _{ahorrado}
Media	3,70	2,82	0,88
Mediana	3	1	1
Moda	2	1	1
Desv. típ.	3,85	4,05	1,29

El coste de 1 día de hospitalización por tiroidectomía durante dicho periodo se calculó en 1029,77€. Por tanto, por cada paciente se ahorró en costes de hospitalización una media de $0,88 \text{ días} \times 1029,77\text{€/día} = 906,20\text{€}$.

El coste de cada determinación de PTHi se calculó en 18,40€. Como a cada paciente se le realizaron 2 determinaciones de PTHi, los gastos asociados al protocolo fueron de $18,40 \times 2 = 36,80\text{€}$ por paciente.

Por tanto, se estima que para cada paciente se ha conseguido un ahorro aproximado de $906,20 - 36,80 = 869,40\text{€}$

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El presente estudio prospectivo ha empleado el análisis de curvas ROC para clasificar a los pacientes intervenidos de tiroidectomía total en tres grupos según el riesgo de necesitar tratamiento para hipocalcemia. En una primera fase se determinaron las variables y los puntos de corte a utilizar, y se introdujeron pequeñas modificaciones en la metodología. Durante la segunda fase del estudio se comprobó la validez del protocolo diseñado en la fase I. El empleo de variables y puntos de corte diferentes para determinar los grupos de muy alto y muy bajo riesgo de necesitar tratamiento para hipocalcemia ha permitido conseguir unos niveles de exactitud muy elevados para guiar la toma de decisiones clínicas. Asimismo, se ha comprobado que la correcta manipulación de las muestras de PTHi tiene una relevancia muy superior al momento en que éstas sean extraídas.

FASE I

Población incluida

Durante la fase I, el porcentaje de pacientes excluido fue superior al estimado para el cálculo del tamaño muestral (28% frente al 10% estimado). Este hecho provocó que en esta fase sólo 17 pacientes precisaran tratamiento para hipocalcemia, sin alcanzar los 24 que se habían calculado como el mínimo poder estadístico necesario. A pesar de este hecho, las AUC obtenidas en las 4 variables fueron muy elevadas y con unos errores típicos pequeños, que nos permitieron obtener unos

intervalos de confianza suficientemente estrechos como para permitirnos comparar las variables entre sí.

Exactitud de las variables estudiadas

Puesto que la exactitud diagnóstica que obtuvimos con las 4 variables calculadas únicamente con los valores de PTH_i fue muy elevada, desechamos la posibilidad de construir variables que combinaran los niveles de PTH con la calcemia como han propuesto algunos autores^{41,94,104,106,107,124}.

Elección entre las distintas variables

Al comparar las AUC globales de las 4 variables evaluadas, obtuvimos diferencias estadísticamente significativas a favor de Dism_{inmed} frente a PTH_{inmed} y a favor de Dism_{tardía} frente a PTH_{inmed}. A pesar de que el AUC global de PTH_{tardía} era claramente superior a la de PTH_{inmed} (0,95 vs 0,89) la diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0,10), aunque el AUC parcial para el rango de especificidades 100%-95% sí que era significativamente mayor para la variable PTH_{tardía} que para PTH_{inmed} (p=0,04). Teniendo en cuenta estos resultados, consideramos que la variable PTH_{inmed} era la menos exacta de las 4 y la descartamos para futuros cálculos.

La diferencia entre las AUC globales de la variable Dism_{inmed} y Dism_{tardía} casi alcanza significación estadística (p=0,06). Sí que alcanzó significación la diferencia entre las AUC parciales para sensibilidades $\geq 95\%$ de ambas variables (p=0,02). A pesar de que las AUC globales y parciales de las variables Dism_{inmed} y PTH_{tardía} eran muy similares, decidimos que la variable Dism_{inmed} no aportaba grandes ventajas

frente a las otras dos ($PTH_{tardía}$ y $Dism_{tardía}$), y se excluyó de los siguientes cálculos. Al eliminar las variables PTH_{inmed} y $Dism_{inmed}$ pudimos prescindir de la muestra postoperatoria inmediata en el resto del estudio.

El AUC global de las variables $PTH_{tardía}$ y $Dism_{tardía}$ fue muy similar (0,95 vs 0,97) y la diferencia estadísticamente no significativa. El AUC parcial de ambas variables para sensibilidades en el rango 100%-95% era significativamente mayor para $Dism_{tardía}$, aunque no se encontraron diferencias estadísticas entre las AUC parciales para especificidades $\geq 95\%$. Dado que las dos variables se calculan a partir de la misma muestra de PTH_i , decidimos definir puntos de corte para ambas y comparar sus sensibilidades y especificidades.

En resumen, las dos variables obtenidas a partir de la muestra postoperatoria tardía se consideran las más útiles para los objetivos del estudio, desechándose las variables derivadas de la muestra postoperatoria inmediata. Para contrastar la utilidad clínica de las variables $PTH_{tardía}$ y $Dism_{tardía}$ decidimos comparar su sensibilidad y especificidad para puntos de corte concretos, ya que no se obtuvieron claras diferencias entre sus AUC globales ni parciales.

Puntos de corte para las variables $PTH_{tardía}$ y $Dism_{tardía}$

Tal y como hemos detallado anteriormente, para cada variable se fijó un punto de corte superior, que maximizara la sensibilidad y nos permitiera decidir qué pacientes tenían un riesgo muy bajo de hipocalcemia sintomática, y un punto de corte inferior, que consiguiera una especificidad máxima para decidir qué pacientes tendrían un riesgo muy elevado de hipocalcemia.

Punto de corte superior: $PTH_{tardía} \geq 24$ pg/mL y $Dism_{tardía} \leq 80\%$

La sensibilidad calculada para el punto de corte superior de ambas variables fue del 95% y 100%, respectivamente, y no difería significativamente. Sin embargo, al clasificar nuestra muestra de la fase I según estos puntos de corte comprobamos como un paciente de los que hubiéramos clasificado como riesgo muy bajo utilizando el valor $PTH_{tardía} \geq 24$ pg/mL hubiera necesitado tratamiento, mientras que esto no ocurría con ningún paciente si se utilizaba el valor $Dism_{tardía} \leq 80\%$.

Además, la especificidad correspondiente a esos puntos de corte fue del 55,1% para $PTH_{tardía}$ y del 88,5% para $Dism_{tardía}$, (diferencia estadísticamente significativa ya que sus intervalos de confianza no se solapan). Es decir, empleando la variable $Dism_{tardía}$ podíamos clasificar correctamente dentro del grupo de muy bajo riesgo a una proporción de pacientes significativamente mayor. Concretamente, en la muestra de fase I se hubieran clasificado como muy bajo riesgo a 69 pacientes (el 71% de la muestra) frente a 44 pacientes (45% de la muestra) con la variable $PTH_{tardía}$.

Por tanto, concluimos que la variable $Dism_{tardía}$ era más útil que la variable $PTH_{tardía}$ para decidir qué pacientes tenían un riesgo muy bajo de necesitar tratamiento para hipocalcemia.

Punto de corte inferior: $PTH_{tardía} < 3$ pg/mL y $Dism_{tardía} \geq 98\%$

La especificidad de ambas variables fue similar: 96% para la $PTH_{tardía}$ frente al 99% para $Dism_{tardía}$. Atendiendo a la sensibilidad, ésta fue significativamente mejor para la variable $PTH_{tardía}$. Al aplicar estos puntos de corte a nuestra muestra, comprobamos que con la variable $PTH_{tardía}$ se hubieran clasificado como de riesgo muy elevado a 15 pacientes de forma correcta (un 16% de la muestra) frente a 6

pacientes (6%) con la variable $\text{Dism}_{\text{tardía}}$. Como demuestra numerosa bibliografía^{42,58,60-63,67,92}, iniciar el tratamiento antes del desarrollo de los síntomas evita la aparición de los mismos o disminuye su intensidad, por lo que la variable $\text{PTH}_{\text{tardía}}$ sería más útil al permitir tratar de forma precoz a un mayor número de pacientes.

Por otra parte, no hubieran precisado tratamiento 3 pacientes (3%) clasificados como riesgo muy elevado con la variable $\text{PTH}_{\text{tardía}}$ frente a 1 paciente (1%) con la variable $\text{Dism}_{\text{tardía}}$. Por tanto, los falsos positivos son mayores con la primera variable que con la segunda. Sin embargo, en este caso la repercusión clínica de iniciar tratamiento a un paciente que no lo necesita es menor que con el punto de corte superior (dar de alta sin tratamiento a un paciente que vaya a necesitarlo).

Por estos motivos, elegimos a la variable $\text{PTH}_{\text{tardía}}$ como la más útil para decidir el grupo de muy alto riesgo de necesitar tratamiento para hipocalcemia.

Influencia del momento de extracción de la muestra

El tiempo transcurrido entre la finalización de la cirugía y la extracción de la muestra postoperatoria tardía varió ampliamente, sin que se encontrara una relación estadísticamente significativa entre este tiempo y el valor de las variables $\text{PTH}_{\text{tardía}}$ y $\text{Dism}_{\text{tardía}}$. Por otra parte, hemos comprobado como las variables calculadas a partir de la muestra postoperatoria tardía son más exactas que las calculadas a partir de la muestra postoperatoria inmediata, lo que hace pensar que el tiempo transcurrido entre la muestra inmediata y la tardía puede influir en los resultados. Ambas afirmaciones son incongruentes. Una posible explicación sería que el daño de algunas

paratiroides se produce de forma diferida, debido a los fenómenos inflamatorios que ocurren en el lecho tiroideo en las primeras horas tras la cirugía. Así, en un estudio previo diseñado para comparar la capacidad de predecir hipocalcemia de la PTHi postoperatoria obtenida en el momento del cierre de la incisión y a las 2, 4, 6, 24 y 48 horas, los autores encontraron que las medidas más exactas eran las obtenidas a las 4 y 6 horas de la cirugía¹²⁵. Sin embargo, en nuestro estudio consideramos más probable la siguiente explicación: la PTH es una molécula muy lábil cuya muestra debe ser procesada con mucho cuidado y rápidamente tras su extracción para que su determinación sea fiable. La muestra postoperatoria inmediata era extraída en quirófano y transportada hasta el tubo neumático de la planta por el personal de quirófano en el momento en que la cirugía estaba finalizando y el paciente se estaba despertando. Esto probablemente provocó que su envío al laboratorio se retrasara en muchos casos y que algunas muestras se deterioraran. Por el contrario, la muestra tardía fue extraída en la planta de hospitalización, con acceso directo al tubo neumático y en el momento en que la enfermera responsable decidía que era la oportunidad idónea para extraer la muestra, manejarla cuidadosamente y enviarla al laboratorio con prontitud. Pensamos que esta flexibilidad en el momento de la extracción de la muestra es el motivo de la mayor exactitud de las muestras tardías.

En resumen, creemos poder afirmar que la correcta manipulación de las muestras es más relevante que el momento de la extracción de las mismas.

Modificaciones del protocolo subsecuentes al desarrollo de la fase I

Teniendo en cuenta lo explicado con anterioridad, decidimos modificar el protocolo y suspender la extracción de muestras en el quirófano para favorecer la manipulación correcta de las mismas:

- La muestra preoperatoria pasó a extraerse en la planta de hospitalización en algún momento entre el ingreso del paciente y su traslado a quirófano.
- Se suprimió la muestra postoperatoria inmediata, ya que las variables PTH_{inmed} y $Dism_{inmed}$ se habían considerado inferiores a las otras dos.
- Se mantuvo la extracción de la muestra postoperatoria tardía en algún momento entre la llegada del paciente de la sala de reanimación y la mañana siguiente a la cirugía. A partir de ella se calcularon las variables $PTH_{tardía}$ y $Dism_{tardía}$.

FASE II

Población incluida

Con los datos de la fase I se calculó el tamaño muestral necesario para obtener diferencias significativas entre las AUC de las variables que se consideraron más exactas, es decir, las variables $PTH_{tardía}$ y $Dism_{tardía}$. Al comprobar que el tamaño muestral era muy elevado e imposible de conseguir en un periodo de tiempo razonable, desechamos esta posibilidad. Sin embargo, se decidió desarrollar la fase II para conseguir una población que alcanzase el mínimo poder estadístico calculado

durante el diseño del estudio (24 pacientes con hipocalcemia), y para validar las pequeñas modificaciones en el protocolo que se dedujeron del desarrollo de la fase I.

La fase II se detuvo cuando se hubieron intervenido 162 pacientes, 6 pacientes más que los 156 calculados como tamaño muestral. Si además tenemos en cuenta que el porcentaje de pérdidas fue algo menor, un 24%, conseguimos una población en la que 28 pacientes desarrollaron hipocalcemia sintomática, 4 pacientes más que el mínimo poder estadístico necesario.

La población de la fase II fue muy similar a la de la fase I. Sin embargo, la incidencia de hipocalcemia sintomática durante la fase II fue ligeramente mayor (23%) que la de la fase I (17,5%). Aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, sí que es llamativa. Una de las razones que puede justificar este hecho es el número significativamente mayor de pacientes con enfermedad de Graves que se intervinieron en la fase II (15% vs 5%, $p=0,01$), ya que la incidencia de hipocalcemia es mayor en esta patología^{16,37,46}. Además, el porcentaje de pacientes en los que se reimplantó alguna paratiroides fue significativamente mayor en la fase II que en la fase I (20% vs 8%, $p=0,03$). La técnica de reimplantar las paratiroides de dudosa viabilidad al final de la cirugía ha demostrado disminuir el hipoparatiroidismo permanente, pero aumentar la incidencia de hipoparatiroidismo transitorio.

Exactitud de las variables

Las AUC calculadas durante la fase II para las variables $PTH_{tardía}$ y $Dism_{tardía}$ son incluso superiores a las obtenidas durante la fase I, en ambos casos por encima de 0,99. Creemos que esta mejora en la exactitud se debe a las modificaciones que se

introdujeron en el protocolo: la muestra preoperatoria dejó de extraerse en quirófano y paso a extraerse en la planta de hospitalización, con lo que pudo procesarse con más tranquilidad y cuidado. La muestra postoperatoria tardía se extrajo de la misma forma durante las fases I y II, pero a partir de los resultados de la fase I se hizo especial hincapié al personal de enfermería para que las muestras se manejaran de la forma más adecuada posible.

Varios investigadores han encontrado que una única determinación de PTHi postoperatoria tiene una sensibilidad similar a la del descenso de PTHi obtenido al comparar la PTHi postoperatoria con la preoperatoria^{33,82,91,92}. Estos resultados se confirman en nuestro estudio, ya que no encontramos diferencias significativas entre la sensibilidad de las variables PTH_{tardía} y Dism_{tardía}. La ventaja de emplear una única determinación de PTHi en lugar de dos radica en la reducción a la mitad de los costes de laboratorio. Sin embargo, nosotros optamos por mantener la determinación de PTHi preoperatoria porque, si bien la sensibilidad de ambas variables era similar, la especificidad de la variable Dism_{tardía} era significativamente mayor. Este hecho nos permite dar de alta al día siguiente de la cirugía a una proporción de pacientes significativamente mayor (al 71% de la población con la variable Dism_{tardía} frente al 45% con la variable PTH_{tardía}), lo que compensa con creces los costes de las analíticas preoperatorias.

Influencia del momento de extracción de la muestra

Durante la fase II tampoco se encontró una relación estadísticamente significativa entre los resultados de las variables y el tiempo transcurrido entre la extracción de la muestra y la cirugía. Es cierto que la PTH tiene un ritmo de secreción

circadiano, y que extraer las muestras pre y postoperatoria en momentos diferentes del día puede llevar asociada una diferencia que altere el resultado de la variable $\text{Dism}_{\text{tardía}}^{39}$. Sin embargo, los datos de nuestro estudio no confirman esta relación. Creemos que el factor más importante que determina cambios en la PTH postoperatoria es la lesión paratiroidea producida durante la cirugía, y todos los demás posibles factores que pudieran modificar la PTH son despreciables en relación con la magnitud de aquel. En todo caso, estas pequeñas variaciones circadianas de PTH, o debidas a otros factores (edad, dieta, fármacos^{9,126}), pueden ser las responsables de la zona de penumbra entre los dos puntos de corte en la que el test diseñado no es capaz de distinguir con certeza si el paciente va a necesitar o no tratamiento para la hipocalcemia. Esta zona de penumbra afecta a una proporción muy pequeña de la población. A cambio, flexibilizar el momento de extracción de la muestra nos permite asegurar que el procesamiento de la misma se realice en condiciones óptimas.

Confirmación de los puntos de corte

Combinando ambas variables y gracias a las modificaciones en el protocolo y al énfasis en la manipulación correcta de las muestras, consideramos que el procedimiento desarrollado se comporta de un modo óptimo desde el punto de vista clínico. Esto lo comprobamos aplicando los puntos de corte seleccionados durante la fase I a los 123 pacientes de la muestra de la fase II:

- Del 73% ($\text{Dism}_{\text{tardía}} \leq 80\%$) que hubiera sido diagnosticado de riesgo muy bajo de hipocalcemia, ninguno hubiese necesitado tratamiento.

- Del 21% ($\text{PTH}_{\text{tardía}} < 3 \text{ pg/mL}$) que hubiera sido diagnosticado de riesgo muy elevado de hipocalcemia, todos hubieran necesitado tratamiento.
- Tan solo el 6% hubiera quedado en esa zona de penumbra con un riesgo intermedio, y aproximadamente la mitad hubiera necesitado tratamiento y la otra mitad no.

Aunque los puntos de corte empleados en la literatura difieren ampliamente, algunos investigadores han elegido puntos de corte similares a los nuestros, con resultados comparables. Así, Sywak et al. obtienen una especificidad del 94% para una PTHi postoperatoria $< 3 \text{ pg/mL}$ ⁹⁹, Lo et al una sensibilidad del 100% para un descenso de PTHi del 75%⁸⁰ y Lecerf et al. una sensibilidad del 90% para un descenso de PTHi del 80,6%⁹³.

PROPUESTA DEFINITIVA DE MANEJO DE HIPOCALCEMIA POST-TIROIDECTOMÍA

Siguiendo la filosofía previa del servicio y de acuerdo al riesgo de necesitar tratamiento para hipocalcemia calculado a partir del método desarrollado en este estudio, decidimos que:

- Los pacientes con riesgo muy bajo pueden ser dados de alta de forma segura al día siguiente de la intervención sin necesidad de seriar calcemias.
- Los pacientes con un riesgo muy alto pueden iniciar suplementos orales de calcio a dosis bajas pero deben permanecer ingresados hasta la estabilización de las calcemias por si fuera necesario incrementar la dosis o añadir vitamina D.

- Los pacientes de riesgo intermedio deben permanecer ingresados, seriando calcemias y monitorizando la clínica, para decidir si necesitan tratamiento.

En consecuencia, a partir de los resultados de esta investigación, en abril de 2012 se implantó en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario La Paz un nuevo protocolo de manejo de la hipocalcemia tras tiroidectomía total que puede consultarse en el anexo IV. Tras 3 años de funcionamiento, ninguno de los pacientes que ha sido dado de alta al día siguiente de la intervención ha vuelto a consultar o ha acudido a urgencias por síntomas relacionados con hipocalcemia.

ESTUDIO DE COSTES

El estudio de costes realizado tiene numerosas limitaciones. Hay varios costes que no hemos considerado. Por ejemplo, el ahorro que supone no realizar las determinaciones analíticas de calcio y proteínas a todos los pacientes del grupo de muy bajo riesgo, a los que no le son seriadas las calcemias. Sin embargo, el coste de estas analíticas es inferior a 1€, por lo que hemos decidido despreciarlo para simplificar el cálculo. Otro punto que tampoco hemos tenido en consideración es la posibilidad de que en la práctica diaria algunos pacientes con riesgo muy bajo de hipocalcemia sintomática permanezca ingresados más de 24 horas por otros motivos, neutralizándose el posible ahorro.

En cualquier caso, nuestra intención no es realizar un estudio pormenorizado de coste-beneficio, ni comparar los costes de nuestro método con otras estrategias de manejo de la hipocalcemia post-tiroidectomía, como puede ser el tratamiento

rutinario con suplementos orales. Este tratamiento rutinario ha demostrado en algunos estudios ser más eficiente que el tratamiento selectivo guiado por los niveles de PTH⁵⁸. No obstante, pensamos que esta actitud debe ser rechazada por motivos clínicos, ya que un número elevado de pacientes reciben un tratamiento que no necesitan, especialmente en servicios como el nuestro con una incidencia baja de hipocalcemia post-tiroidectomía, tratamiento que no está exento de efectos secundarios y complicaciones.

La aspiración de este trabajo no era desarrollar un método orientado al ahorro económico, sino a mejorar el postoperatorio de nuestros pacientes. Con el estudio de costes realizado tan sólo pretendemos comprobar si la nueva estrategia propuesta posibilita un ahorro económico respecto de la estrategia que clásicamente se venía utilizando en nuestro servicio. Y efectivamente, el ahorro que hemos calculado por cada paciente es tan elevado que, aunque tuviera un error importante y fuera de sólo la mitad, seguiría siendo un ahorro considerable.

Por tanto, con este análisis aproximativo podemos concluir que, manteniendo la filosofía del servicio de evitar el tratamiento de aquellos pacientes que no lo necesiten, el nuevo método permite un ahorro significativo en estancia hospitalaria y en sus costes asociados.

APORTACIONES DEL ESTUDIO FRENTE A LA BIBLIOGRAFIA PREVIA

Los resultados de nuestro estudio en cuanto a exactitud son marcadamente superiores a los de la mayoría de la literatura publicada sobre este tema. Creemos que esto se ha logrado gracias a tres pilares: la correcta elección de la característica

definitoria de enfermedad, la aplicación de criterios clínicos para la elección de los puntos de corte y la robustez estadística del método empleado.

Elección de la característica definitoria de enfermedad

Para el cálculo de la sensibilidad y especificidad, y por tanto para el análisis mediante curvas ROC, es necesario elegir un parámetro que nos defina si el paciente está enfermo o sano. En nuestro estudio hemos elegido como definición de hipocalcemia post-tiroidectomía el hecho de que el paciente hubiera recibido tratamiento para la misma durante su ingreso, según un algoritmo diagnóstico-terapéutico que prima la aparición de síntomas frente a los resultados analíticos. Existe clara evidencia de que la correlación entre hipocalcemia bioquímica y clínica no es tan exacta como cabría esperar^{59,79,98}. Creemos firmemente que la clínica es la que determina la necesidad de tratamiento y define la existencia de enfermedad por encima de valores analíticos que pueden estar sometidos a errores o a la variabilidad inherente en los rangos de normalidad^{41,88,127}.

La hipocalcemia bioquímica asintomática se ha descrito en las primeras horas tras cirugías no tiroideas, probablemente por la hemodilución debida a la sueroterapia intra y postoperatoria³⁵. Estos pacientes nunca desarrollan clínica y no necesitan tratamiento⁵⁶. Por eso pensamos que algunos de los pacientes con hipocalcemia bioquímica tras una tiroidectomía pueden pertenecer a este grupo de hipocalcemias de causa multifactorial y no debidas a lesión paratiroidea⁹⁴. Este grupo de pacientes presentan, en nuestra opinión, una enfermedad diferente, e incluirlos dentro de los pacientes con hipoparatiroidismo post-tiroidectomía puede generar errores en los cálculos de los test diagnósticos.

Pensamos que la correcta elección del criterio de enfermedad puede ser una de las claves que haya permitido que los resultados obtenidos en nuestro estudio fueran superiores a la mayoría de los publicados en la literatura^{45,54,79,82-84,87,94}. Otros autores que han empleado este mismo criterio obtienen una exactitud similar^{44,90,91,98,100}.

Elección de los puntos de corte

Aunque la lesión paratiroidea de la propia tiroidectomía es el mayor determinante de los valores postoperatorios de PTHi, existen otros factores que pueden influir ligeramente tanto en la PTHi como en el desarrollo de síntomas^{33,85,126}. Entre estos factores ya hemos nombrado el propio ritmo circadiano de secreción de PTH o la hemodilución por la sueroterapia. Pero pueden existir otros, como el síndrome de hueso hambriento que puede desarrollarse en los pacientes con hipertiroidismo preoperatorio.

Al fijar dos puntos de corte, uno para la máxima sensibilidad y otro para la máxima especificidad, conseguimos que las pequeñas oscilaciones de PTHi que se deban a otros factores queden en la zona de penumbra entre ambos puntos de corte. Según la filosofía del centro donde se realice la intervención, los pacientes con este riesgo intermedio podrán manejarse con suplementos o con observación, pero lo importante es que tenemos dos amplios grupos a ambos lados de estos puntos de corte en los que la exactitud que nos proporciona la prueba es muy elevada. Otros autores han comunicado protocolos con una exactitud tan elevada como la nuestra^{44,54,89,90,93,95,97,98}, aunque el punto de corte que eligen, al ser únicamente uno, o prima la sensibilidad o la especificidad, pero no ambas. Pocos investigadores hasta el momento han fijado dos puntos de corte de forma similar a la que empleamos

nosotros^{85,100-102}, con los que obtienen una sensibilidad y especificidad semejante a la nuestra.

Por otra parte, existen otros investigadores que basan la elección de los puntos de corte en cálculos puramente matemáticos, buscando el punto de corte óptimo que maximice la exactitud global de la prueba, sin considerar la sensibilidad y la especificidad por separado^{44,45,54,90,94,95,108}. Otros no aportan información sobre el método elegido para la elección del punto de corte, y parece haber sido elegido al azar o simplemente en el valor inferior del intervalo de normalidad de la determinación de PTHi^{79,81,82,86,87,91,96,98}. En nuestra opinión, a la hora de fijar un punto de corte hay que tener en cuenta la repercusión clínica y económica de los falsos positivos y los falsos negativos^{111,113}.

Por tanto, creemos que parte del éxito de nuestros resultados puede ser debido al hecho de haber empleado dos puntos de corte en lugar de uno sólo, y a basar la elección de estos puntos de corte en criterios clínicos y no puramente matemáticos.

Robustez estadística del método

La utilización del análisis de curvas ROC en la literatura médica está frecuentemente asociado a imprecisiones y errores estadísticos, como ha sido criticado en varias ocasiones^{112,128,129}. En nuestra opinión, en este estudio hemos seguido rigurosamente el método estadístico para la evaluación de una prueba diagnóstica. Este método consta de los siguientes pasos^{111,130}:

- Planteamiento explícito de la hipótesis nula antes de la recogida de datos.

- Elección de una muestra representativa de la población a la que se aplicará la prueba.
- Establecimiento del diagnóstico verdadero mediante métodos exactos rigurosos e independientes de la prueba que se evalúa.
- Realización de la prueba evitando sesgos.
- Evaluación de la prueba de forma global, empleando las curvas ROC, y cálculo de la sensibilidad y especificidad para los puntos de corte fijados.

Planteamiento explícito de la hipótesis nula antes de la recogida de datos

Tanto la hipótesis nula como la alternativa se formularon durante el diseño del estudio, como se ha mencionado previamente en su apartado correspondiente.

Elección de una muestra representativa

Para la realización del estudio se eligió el mismo tipo de pacientes a los que se iba a aplicar la prueba, es decir, todos aquellos intervenidos de tiroidectomía total en nuestro servicio. Únicamente se excluyeron del estudio los pacientes con condiciones clínicas que pudieran interferir con la necesidad de tratamiento con suplementos de calcio, y estos pacientes continúan excluyéndose en la población en la que se está aplicando la prueba, como puede comprobarse en el protocolo del anexo IV.

La composición de los grupos de sanos y enfermos de la muestra refleja la distribución que ocurre en la población general, ya que se han incluido pacientes con todos los rangos de gravedad de la enfermedad (pacientes que precisaron únicamente suplementos orales de calcio, o suplementos de calcio y vitamina D o que necesitaron

suplementos intravenosos por tetania) y pacientes cercanos al límite diagnóstico (pacientes con hipocalcemia bioquímica que no precisaron tratamiento). Esto es importante para evitar sobreestimaciones de la sensibilidad y de la especificidad^{129,131,132}.

A la hora de comparar las distintas variables entre sí hemos elegido un diseño pareado, es decir, las distintas mediciones se han realizado sobre los mismos pacientes, asegurando que las diferencias observadas son debidas a auténticas diferencias entre la exactitud de las variables medidas, y no a diferencias en el muestreo¹¹¹.

Por último, se ha comprobado la validez de los datos en dos muestras diferentes de la misma población (fase I y fase II), obteniendo unos resultados semejantes, lo que apoya la conclusión de que ambas muestras son un fiel reflejo de la población que representan.

[Establecimiento del diagnóstico verdadero](#)

Como hemos explicado con anterioridad, creemos que gran parte de la excelencia de nuestros resultados frente a otros publicados en la literatura se explica por la correcta elección de la definición de enfermedad⁴¹: únicamente aquellos pacientes que precisaron tratamiento por síntomas asociados a la hipocalcemia.

El hecho de prolongar el ingreso de los pacientes hasta la estabilización de la calcemia, siguiendo la filosofía previa de nuestro servicio, nos permitió asegurar que ningún paciente que necesitara tratamiento escapara a nuestro análisis. En efecto, en caso de haber manejado a los pacientes de forma ambulatoria como realizan otros

investigadores⁷⁹, alguno de los pacientes hubiera podido acudir a la urgencia de otro centro para recibir el tratamiento, y habría figurado erróneamente en nuestro estudio como si no hubiera necesitado tratamiento.

Además, en el diseño de nuestro estudio, la elección de instaurar o no tratamiento para hipocalcemia se realizó según la clínica del paciente, ayudado por los valores de calcemia. Los niveles de PTHi que se obtuvieron durante el estudio no eran tenidos en cuenta por el clínico que tomaba la decisión (de hecho, salvo escasas excepciones, ni siquiera eran conocidos). De esta manera hemos asegurado que el parámetro que establece la presencia o ausencia de enfermedad sea independiente de los valores del método evaluado¹²⁹.

Realización de la prueba evitando sesgos

Previamente a la realización del estudio se estableció un algoritmo diagnóstico-terapéutico que aseguró que la decisión de instaurar tratamiento se tomaba de manera uniforme para toda la muestra, evitando que la subjetividad en la toma de decisiones clínicas pudiera afectar al desarrollo de la investigación.

Varios de los estudios publicados en la literatura para evaluar la capacidad de la PTH para predecir hipocalcemia utilizan un diseño retrospectivo^{41,66,67,82,86,88,92}. En nuestro estudio, el diseño prospectivo asegura que tanto la inclusión de sujetos en el estudio como la obtención de los datos se haya realizado antes de conocer la clasificación final de los pacientes (necesidad o no de tratamiento para hipocalcemia), eliminando una posibilidad de sesgo.

Asimismo, como hemos expuesto con anterioridad, la instauración de tratamiento se realizó con independencia (y generalmente con desconocimiento) de los valores de PTHi obtenidos, y las muestras de PTHi se extrajeron y procesaron antes de conocer si los pacientes iban a necesitar o no tratamiento. Ambas condiciones aseguran la ausencia de influencia entre los resultados obtenidos en el procedimiento evaluado y la clasificación de los pacientes como sanos o enfermos.

Evaluación de la prueba mediante el análisis de curvas ROC

Parte de la literatura existente sobre la capacidad de predicción de la hipocalcemia por distintos valores analíticos evalúa la exactitud de las distintas variables utilizando la sensibilidad y especificidad en un punto de corte determinado^{41,86}. Otros investigadores utilizan métodos diferentes al análisis de curvas ROC^{79-83,91,98,100}. Estadísticamente, el AUC aporta una medida más correcta para la evaluación de la exactitud, ya que se trata de una medida global de la exactitud para todos los puntos de corte que se puedan considerar. Más aún, en nuestro estudio las AUC se compararon mediante procedimientos estadísticos no paramétricos que aportan una cuantificación de las diferencias existentes entre ellas¹¹¹. El diseño pareado facilitó y mejoró estas comparaciones. Finalmente, se obtuvieron unos puntos de corte y se calcularon y compararon entre sí las sensibilidades y especificidades correspondientes teniendo en cuenta no sólo la exactitud estadística sino especialmente la utilidad clínica^{133,134}.

Además, para el análisis de curvas ROC se obtuvo una muestra suficientemente grande como para obtener resultados representativos (cálculo previo del poder estadístico necesario).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y OPCIONES DE MEJORA

Obtención de resultados en el mismo día de la cirugía

Según nuestro protocolo de actuación, los resultados de la PTHi postoperatoria no se reciben hasta el día siguiente de la cirugía. Si se utilizaran determinaciones más precoces, o incluso PTH intraoperatoria, podrían obtenerse los resultados el mismo día de la cirugía y plantear la tiroidectomía ambulatoria como proponen algunos autores^{31,135,136}.

Sin embargo, no consideramos que ésta fuera una mejora útil. En primer lugar, debido al riesgo de hematoma sofocante, creemos que ningún paciente debería ser dado de alta hasta el día siguiente de una tiroidectomía, aunque tuviéramos la seguridad de que no va a necesitar tratamiento para hipocalcemia^{30,78,137}. En segundo lugar, los síntomas de hipocalcemia rara vez debutan antes de 24 horas, con lo que no creemos necesario iniciar el tratamiento antes de este periodo, aunque tuviéramos la seguridad de que el paciente vaya a necesitarlo. Por otra parte, y como hemos razonado anteriormente, la flexibilidad en la extracción de las muestras nos permite garantizar la correcta manipulación de las mismas en nuestro medio.

Estratificación según niveles preoperatorios de vitamina D

Varios estudios han encontrado que niveles preoperatorios bajos de 25(OH)D aumentan el riesgo de hipocalcemia post-tiroidectomía^{33,138-144}. Aunque algunos investigadores no confirman estos hallazgos^{48,96,145-147}, otros incluso afirman que el aumento del riesgo de hipocalcemia sintomática en los pacientes con deficiencia de vitamina D es independiente de los niveles postoperatorios de PTHi¹⁴³, de manera que el desarrollo de síntomas en pacientes con PTHi postoperatoria <15 pg/mL ocurre con

más frecuencia en los pacientes con deficiencia preoperatoria de vitamina D (77,5% vs 53,2%, $p=0,008$)¹⁴¹.

El mecanismo que se postula es que la homeostasis del calcio de los pacientes con deficiencia de vitamina D es más dependiente de la acción de la PTH sobre el hueso y el riñón al tener disminuida la absorción intestinal de calcio. Por tanto, una disminución temporal de la secreción de PTH tras la tiroidectomía genera una hipocalcemia más marcada y, sobre todo, más rápida, lo que favorece la aparición de sintomatología^{139,141,148}.

A pesar de la prevalencia elevada de déficit de vitamina D en nuestro país¹⁴⁹, en este estudio no hemos analizado el impacto que los niveles preoperatorios de 25(OH)D podrían tener en nuestros resultados. A tenor de lo publicado en la literatura podemos aventurar que añadir este parámetro a la toma de decisiones podría estrechar el intervalo que hemos denominado como zona de penumbra.

Determinación de PTH mediante inmunoensayos de tercera generación

En este proyecto, y en la mayoría de los estudios publicados en la literatura que utilizan la PTH para predecir hipocalcemia post-tiroidectomía, se emplea la PTHi determinada mediante inmunoanálisis de segunda generación. Como hemos expuesto anteriormente, estos ensayos detectan no sólo la PTH(1-84) sino también otros fragmentos largos de la molécula de PTH que conservan parte de la región N-terminal pero que son biológicamente inactivos. Estos fragmentos, denominados PTH(no 1-84), se producen por la metabolización periférica de la PTH(1-84), pero también en el interior de las vesículas secretoras de las células paratiroides. Investigaciones

recientes han demostrado que la proporción de fragmentos de PTH(no 1-84) que es secretada por las células paratiroides está regulada por el calcio extracelular¹⁵⁰⁻¹⁵².

Es posible que la proporción PTH(no 1-84)/PTH(1-84) varíe durante el postoperatorio de una tiroidectomía debido a la disminución de la calcemia, y que esta variación sea diferente según el grado de hipocalcemia o de lesión paratiroidea. Por este motivo, pensamos que la determinación de la PTH mediante inmunometría de tercera generación podría ayudar a estrechar la zona de penumbra que hemos definido en nuestro método. Serían necesarios nuevos estudios que confirmen esta afirmación y que demuestren que los costes derivados del empleo de inmunoanálisis de tercera generación son compensados por una mejor clasificación del riesgo de hipoparatiroidismo.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Los valores postoperatorios de hormona paratiroidea constituyen un método fiable para clasificar a los pacientes intervenidos de tiroidectomía total según el riesgo de que precisen tratamiento para hipocalcemia.
2. La elección de variables y puntos de corte distintos para diferenciar los grupos de muy alto y muy bajo riesgo maximiza la utilidad clínica del método.
3. La manipulación y el procesamiento correctos de la muestra de parathormona son más relevantes que el momento en que se realice su extracción.
4. El procedimiento permite dar de alta de forma segura al día siguiente de la intervención aproximadamente a las tres cuartas partes de los pacientes, con la consiguiente reducción en la estancia media y ahorro de costes de hospitalización.
5. Asimismo, posibilita iniciar el tratamiento antes de que aparezcan los síntomas, para evitar su aparición o reducir su intensidad, pero siempre con la seguridad de que la mayoría de los pacientes que no lo necesiten no van a ser tratados.

ANEXOS

ANEXO I: ABREVIATURAS MÁS FRECUENTES DE ESTE DOCUMENTO

AUC: área bajo la curva ROC (del inglés Area Under Curve).

Dis_m_{inmed}: valor relativo de los niveles de PTHi, calculados como porcentaje de variación de la PTHi obtenida en la muestra postoperatoria inmediata respecto de la PTHi preoperatoria. Se emplea la fórmula $\frac{PTH_{inmed}-PTH_{pre}}{PTH_{pre}} \times 100$

Dis_m_{tardía}: valor relativo de los niveles de PTHi, calculados como porcentaje de variación de la PTHi obtenida en la muestra postoperatoria tardía respecto de la PTHi preoperatoria. Se emplea la fórmula $\frac{PTH_{tardía}-PTH_{pre}}{PTH_{pre}} \times 100$

E: especificidad.

FP, FN: falso positivo y falso negativo, respectivamente.

PTHi: PTH intacta, es decir, niveles séricos de parathormona determinados mediante técnicas de inmunometría de segunda generación.

PTH_{inmed}: valor absoluto de los niveles de PTHi, en pg/mL, obtenidos en la muestra postoperatoria inmediata del estudio.

PTH_{tardía}: valor absoluto de los niveles de PTHi, en pg/mL, obtenidos en la muestra postoperatoria tardía del estudio.

S: sensibilidad.

VP, VN: verdadero positivo y verdadero negativo, respectivamente.

VPN: valor predictivo negativo.

VPP: valor predictivo positivo.

ANEXO II: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Hoja de Recogida de Datos

PACIENTE Nº

Criterios de Exclusión

- ☐ Hiperparatiroidismo primario
- ☐ Hipoparatiroidismo
- ☐ Insuficiencia renal (Cr > 2 mg/dl o Aclaramiento de Cr < 40 ml/min)
- ☐ Tto con calcio, vitamin D o bifosfonatos
- ☐ Otra condición que influya en la homeostasis del calcio (especificar.....)

Cirugía

Cirugía: *Tiroidectomía total* *Hemitiroidectomía (2º t)*

Dx prequirúrgico: *BMN* *P. Folicular* *Ca. Papilar* *Graves*

Fecha: / / Hora inicio: Hora fin:

Vaciamientos: *Recurrencial → No se hacen* *Dcho* *Izdo* *Bilat*
Funcional → No se hacen *Dcho* *Izdo* *Bilat*

Paratiroides: *Se preservan →* *1* *2* *3* *4*
Se reimplanta alguna → *No* *Sí*

Análíticas

	Pre	Post Inm	Post Tar	24h	48h
<i>Hora</i>					
<i>Ca total</i>					
<i>Ca²⁺</i>					
<i>Proteínas</i>					
<i>PTHi</i>					

Clínica

	12h	24h	36h	48h
<i>Hora</i>				
<i>Síntomas</i>				
<i>Chvostek</i>				
<i>Trousseau</i>				

Tto hipocalcemia: *Ninguno* *Ca oral* *Ca iv* *PIC End*
Fecha inicio tto: / / *Hora:*

Postoperatorio

Fecha alta: / /

Complicaciones: *No* *Sero hematoma* *Hemorragia (revis Qx)* *Parálisis recurr (lado:)*

Anatomía Patológica:

Observaciones

ANEXO III: DOCUMENTOS DEL COMITÉ DE ÉTICA PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA



Hospital Universitario La Paz

Comunidad de Madrid

INFORME DEL COMITE ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Antonio Gil Aguado, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Dr. Alejandro Castro Calvo del Servicio de O.R.L. del Hospital General para que se realice el proyecto de investigación titulado **“VALOR PREDICTIVO DE LA PTH EN LA HIPOCALCEMIA POSTIROIDECTOMÍA”**, código HULP: **PI-745**

y considera que teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios de disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado en el Hospital Universitario La Paz por el Dr. Alejandro Castro Calvo del Servicio de O.R.L. del Hospital General como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 30 de Diciembre de 2008



Firmado:
Don Antonio Gil Aguado

Valor predictivo de la PTH en la hipocalcemia posttiroidectomía
HOJA DE INFORMACIÓN

INVESTIGADOR PRINCIPAL: **Dr. Alejandro Castro Calvo**
Servicio de ORL del Hospital Universitario La Paz

Este documento contiene información sobre un proyecto de investigación en el que se le ha propuesto participar. Lea detenidamente la información que a continuación le detallamos, consulte con quien crea necesario y pregunte cualquier duda. Su participación en el estudio sólo es posible si entiende perfectamente el objetivo, justificación, procedimientos, riesgos y derechos contemplados en esta hoja de información.

Descripción del Estudio

La hipocalcemia (disminución de los niveles de calcio en la sangre) tras la extirpación quirúrgica completa de la glándula tiroides (tiroidectomía total) es una complicación relativamente frecuente. Por este motivo, tras una tiroidectomía total, los pacientes permanecen hospitalizados al menos 48 horas tras la cirugía, para ver así si se produce un descenso del calcio en sangre que pueda precisar tratamiento con calcio oral o intravenoso.

Diversos estudios han demostrado que el desarrollo de hipocalcemia se puede prever midiendo durante la cirugía la PTH, una hormona que controla los niveles de calcio en sangre. El objetivo es conocer con antelación qué pacientes tienen más probabilidad de desarrollar hipocalcemia, con lo que podríamos tratarlos antes, y qué pacientes no tienen apenas riesgo de hipocalcemia, con lo que podrían irse antes de alta.

En el Servicio de ORL del Hospital Universitario La Paz pretendemos adoptar esta nueva técnica en un futuro próximo, para lo cual solicitamos su colaboración. Este estudio requiere varias extracciones de sangre adicionales respecto a las que realizamos habitualmente, de 14 mL de sangre en total, extracciones que se realizarán cuando esté bajo los efectos de la anestesia general y que no supondrán ninguna molestia para usted. Los riesgos son mínimos y ocasionales, como los de cualquier extracción de sangre: dolor local, hematoma o inflamación en la zona de la punción.

Derechos del Participante

Su participación es voluntaria. La no participación no repercutirá en forma alguna en su tratamiento. Puede retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en los cuidados médicos que reciba.

Sus datos personales se tratarán con total confidencialidad, según lo estipulado en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. Tiene la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de sus datos personales, poniéndose en contacto con el Dr. Alejandro Castro Calvo, del Servicio de ORL del Hospital La Paz.

Los resultados de este estudio podrán ser divulgados en congresos y publicaciones científicas, respetando siempre la confidencialidad de sus datos personales

Nos comprometemos a informarle lo antes posible de cualquier dato relevante para su diagnóstico o tratamiento que obtengamos en el transcurso de este estudio.

Firma del Paciente

Por el Equipo Investigador

Nombre

Dr/a.

Fecha:

Fecha:

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del Proyecto de Investigación: **Valor predictivo de la PTH en la hipocalcemia posttiroidectomía.**

Promotor : Dr Alejandro Castro Calvo
(Servicio de ORL, Hospital Universitario La Paz)

Yo (nombre y apellidos)

.....
He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.
He hablado con:

.....
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.
Comprendo que puedo retirarme del estudio:
1º Cuando quiera
2º Sin tener que dar explicaciones.
3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FIRMA DEL INVESTIGADOR

FECHA :

FECHA :

ANEXO IV: NUEVO PROTOCOLO DEL SERVICIO DE ORL DEL HOSPITAL LA PAZ

MANEJO DE LA CALCEMIA EN PACIENTES INTERVENIDOS DE TIROIDECTOMÍA TOTAL (EN 1 Ó 2 TIEMPOS)

Pacientes excluidos

- Hiper/hipoparatiroidismo previo conocido
- Insuficiencia renal grave
- Tratamiento actual con calcio o bifosfonatos

Al ingreso

- Extracción de PTHi preoperatoria.

Día de la cirugía

- Extracción de PTHi postoperatoria antes de las 20 h del día de la cirugía o a la mañana siguiente a primera hora.

Nota: las muestras de PTHi se deben enviar al laboratorio inmediatamente tras su extracción y en frío.

Día siguiente a la cirugía

- Calcular el descenso de PTHi según la fórmula:

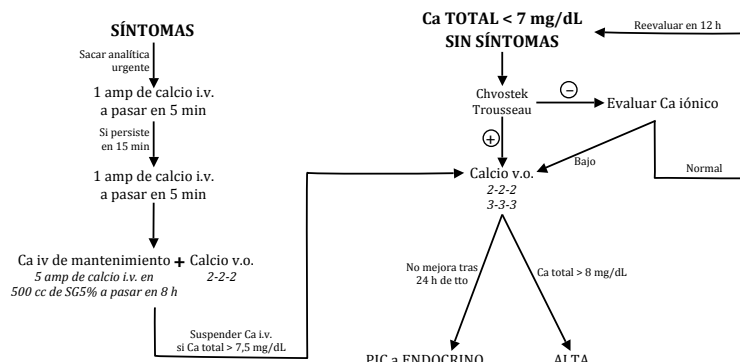
$$\frac{PTH_{post} - PTH_{pre}}{PTH_{pre}} \times 100$$

- Descenso de PTHi $\leq 80\%$ \rightarrow puede ser dado de alta, no seriar calcemias.
- Descenso de PTHi $> 80\%$ y PTHi postoperatoria ≥ 3 pg/mL \rightarrow seriar calcemias.
- PTHi postoperatoria < 3 pg/mL \rightarrow iniciar calcio oral 2-2-2 y seriar calcemias.

Nota: los resultados de PTHi deben llegar entre las 12 y las 13 h del día siguiente a la cirugía. En caso contrario, llamar al laboratorio (47574).

Manejo de los pacientes excluidos o de aquellos en los que se deban seriar calcemias

- Extraer calcio total e iónico y proteínas totales:
 - Al día siguiente de la cirugía:
 - A las 8 a.m. en los pacientes excluidos.
 - Cuando llegue la PTHi post en los supuestos en que se deban seriar calcemias.
 - A las 8 a.m. de los días siguientes.
- Tratar la hipocalcemia según el algoritmo:



NOTAS:

Calcio oral: comprimidos con 500 mg de calcio elemento (Mastical®, Calcium Sandoz Forte®)

Calcio iv: ampollas de 10 ml con 100 mg (5 mEq) de calcio (Suplecal®)

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown EM, Pollak M, Hebert SC. The extracellular calcium-sensing receptor: its role in health and disease. *Annu Rev Med.* 1998;49:15-29.
2. Chattopadhyay N. Biochemistry, physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *Int J Biochem Cell Biol.* 2000;32(8):789-804.
3. Chattopadhyay N, Mithal A, Brown EM. The calcium-sensing receptor: a window into the physiology and pathophysiology of mineral ion metabolism. *Endocr Rev.* 1996;17(4):289-307.
4. Chattopadhyay N, Vassilev PM, Brown EM. Calcium-sensing receptor: roles in and beyond systemic calcium homeostasis. *Biol Chem.* 1997;378(8):759-68.
5. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD, Selznick SH, et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res.* 1998;13(3):325-49.
6. Pérez Arellano JL. Fisiopatología de la glándula paratiroides y del metabolismo de calcio, fósforo y magnesio. En: Sisinio de Castro. *Manual de patología general.* Barcelona: Elsevier Masson; 2013. p. 483-92.
7. Gao P, D'Amour P. Evolution of the parathyroid hormone (PTH) assay--importance of circulating PTH immunoheterogeneity and of its regulation. *Clin Lab.* 2005;51(1-2):21-9.
8. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med.* 2000;343(25):1863-75.
9. Endres DB, Villanueva R, Sharp CF, Jr., Singer FR. Measurement of parathyroid hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1989;18(3):611-29.
10. Michelangeli VP, Heyma P, Colman PG, Ebeling PR. Evaluation of a new, rapid and automated immunochemiluminometric assay for the measurement of serum intact parathyroid hormone. *Ann Clin Biochem.* 1997;34 (Pt 1):97-103.
11. Juppner H, Potts JT, Jr. Immunoassays for the detection of parathyroid hormone. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2:N81-6.
12. Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56(3):572-81.
13. Brown EM, LeBoff MS. Pathophysiology of hyperparathyroidism. En: Rothmund M, Wells SA, editors. *Parathyroid surgery.* Basel: Karger; 1986. p. 13-22.
14. LeBoff MS, Shoback D, Brown EM, Thatcher J, Leombruno R, Beaudoin D, et al. Regulation of parathyroid hormone release and cytosolic calcium by extracellular calcium in dispersed and cultured bovine and pathological human parathyroid cells. *J Clin Invest.* 1985;75(1):49-57.
15. Malberti F, Farina M, Imbasciati E. The PTH-calcium curve and the set point of calcium in primary and secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(10):2398-406.
16. Walker Harris V, Jan De Beur S. Postoperative hypoparathyroidism: medical and surgical therapeutic options. *Thyroid.* 2009;19(9):967-73.
17. Kao PC, van Heerden JA, Grant CS, Klee GG, Khosla S. Clinical performance of parathyroid hormone immunometric assays. *Mayo Clin Proc.* 1992;67(7):637-45.
18. Johnson LR, Doherty G, Lairmore T, Moley JF, Brunt LM, Koenig J, et al. Evaluation of the performance and clinical impact of a rapid intraoperative parathyroid hormone assay in

- conjunction with preoperative imaging and concise parathyroidectomy. *Clin Chem.* 2001;47(5):919-25.
19. Shindo M. Intraoperative rapid parathyroid hormone monitoring in parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004;37(4):779-87.
 20. Cavalier E, Daly AF, Betea D, Pruteanu-Apetrii PN, Delanaye P, Stubbs P, et al. The ratio of parathyroid hormone as measured by third- and second-generation assays as a marker for parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3745-9.
 21. John MR, Goodman WG, Gao P, Cantor TL, Salusky IB, Juppner H. A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not amino-terminally truncated fragments: implications for PTH measurements in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(11):4287-90.
 22. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3570-9.
 23. Komaba H, Goto S, Fukagawa M. Critical issues of PTH assays in CKD. *Bone.* 2009;44(4):666-70.
 24. Souberbielle JC, Friedlander G, Cormier C. Practical considerations in PTH testing. *Clin Chim Acta.* 2006;366(1-2):81-9.
 25. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid N, Differentiated Thyroid C, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11):1167-214.
 26. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Low-risk differentiated thyroid cancer: the need for selective treatment. *Ann Surg Oncol.* 1997;4(4):328-33.
 27. Cibas ES, Ali SZ, Conference NCITFSotS. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2009;132(5):658-65.
 28. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology.* 2005;237(3):794-800.
 29. Mohebbati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clin Anat.* 2012;25(1):19-31.
 30. Doran HE, England J, Palazzo F, British Association of E, Thyroid S. Questionable safety of thyroid surgery with same day discharge. *Ann R Coll Surg Engl.* 2012;94(8):543-7.
 31. Terris DJ, Snyder S, Carneiro-Pla D, Inabnet WB, 3rd, Kandil E, Orloff L, et al. American Thyroid Association statement on outpatient thyroidectomy. *Thyroid.* 2013;23(10):1193-202.
 32. Herranz-Gonzalez J, Gavilan J, Martinez-Vidal J, Gavilan C. Complications following thyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117(5):516-8.
 33. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg.* 2014;101(4):307-20.
 34. Bourrel C, Uzzan B, Tison P, Despreaux G, Frachet B, Modigliani E, et al. Transient hypocalcemia after thyroidectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993;102(7):496-501.
 35. Mehta N, Watts NB, Welge JA, Steward D. Comparison of serum calcium change following thyroid and nonthyroid neck surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134(6):901-6.
 36. Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjon H, Duenas JP, Sancho JJ. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg.* 2010;97(11):1687-95.
 37. Herranz Gonzalez-Botas J, Lourido Piedrahita D. Hipocalcemia posttiroidectomía total: incidencia, control y tratamiento. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2013;64(2):102-7.

38. Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg.* 2004;28(3):271-6.
39. Fahmy FF, Gillett D, Lolen Y, Shotton JC. Management of serum calcium levels in post-thyroidectomy patients. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2004;29(6):735-9.
40. Anastasiou OE, Yavropoulou MP, Papavramidis TS, Tzouvara C, Triantafyllopoulou K, Papavramidis S, et al. Secretory capacity of the parathyroid glands after total thyroidectomy in normocalcemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2341-6.
41. Kim JH, Chung MK, Son YI. Reliable early prediction for different types of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2011;4(2):95-100.
42. Roh JL, Park CI. Routine oral calcium and vitamin D supplements for prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg.* 2006;192(5):675-8.
43. Testini M, Gurrado A, Lissidini G, Nacchiero M. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Minerva Chir.* 2007;62(5):409-15.
44. Alia P, Moreno P, Rigo R, Francos JM, Navarro MA. Postresection parathyroid hormone and parathyroid hormone decline accurately predict hypocalcemia after thyroidectomy. *Am J Clin Pathol.* 2007;127(4):592-7.
45. Roh JL, Park CI. Intraoperative parathyroid hormone assay for management of patients undergoing total thyroidectomy. *Head Neck.* 2006;28(11):990-7.
46. Prim MP, de Diego JI, Hardisson D, Madero R, Gavilan J. Factors related to nerve injury and hypocalcemia in thyroid gland surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;124(1):111-4.
47. Ritter K, Elfenbein D, Schneider DF, Chen H, Sippel RS. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: incidence and resolution. *J Surg Res.* 2015;197(2):348-53.
48. Noureldine SI, Genther DJ, Lopez M, Agrawal N, Tufano RP. Early predictors of hypocalcemia after total thyroidectomy: an analysis of 304 patients using a short-stay monitoring protocol. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(11):1006-13.
49. Puzziello A, Rosato L, Innaro N, Orlando G, Avenia N, Perigli G, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and risk factors. A longitudinal multicenter study comprising 2,631 patients. *Endocrine.* 2014;47(2):537-42.
50. Lo CY. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. *ANZ J Surg.* 2002;72(12):902-7.
51. Zedenius J, Wadstrom C, Delbridge L. Routine autotransplantation of at least one parathyroid gland during total thyroidectomy may reduce permanent hypoparathyroidism to zero. *Aust N Z J Surg.* 1999;69(11):794-7.
52. Olson JA, Jr., DeBenedetti MK, Baumann DS, Wells SA, Jr. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up. *Ann Surg.* 1996;223(5):472-80.
53. Antakia R, Edafe O, Uttley L, Balasubramanian SP. Effectiveness of preventative and other surgical measures on hypocalcemia following bilateral thyroid surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2015;25(1):95-106.
54. Di Fabio F, Casella C, Bugari G, Iacobello C, Salerni B. Identification of patients at low risk for thyroidectomy-related hypocalcemia by intraoperative quick PTH. *World J Surg.* 2006;30(8):1428-33.
55. Lo CY, Lam KY. Postoperative hypocalcemia in patients who did or did not undergo parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: a comparative study. *Surgery.* 1998;124(6):1081-7.
56. de Andrade Sousa A, Salles JM, Soares JM, de Moraes GM, Carvalho JR, Rocha PR. Course of ionized calcium after thyroidectomy. *World J Surg.* 2010;34(5):987-92.

57. Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB, Jr. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA*. 1996;276(8):631-6.
58. Wang TS, Roman SA, Sosa JA. Postoperative calcium supplementation in patients undergoing thyroidectomy. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(1):22-8.
59. Szubin L, Kacker A, Kakani R, Komisar A, Blaugrund S. The management of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Ear Nose Throat J*. 1996;75(9):612-4, 6.
60. Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, Boscherini M, Alesina PF, De Crea C, et al. Is routine supplementation therapy (calcium and vitamin D) useful after total thyroidectomy? *Surgery*. 2002;132(6):1109-13.
61. Moore FD, Jr. Oral calcium supplements to enhance early hospital discharge after bilateral surgical treatment of the thyroid gland or exploration of the parathyroid glands. *J Am Coll Surg*. 1994;178(1):11-6.
62. Roh JL, Park JY, Park CI. Prevention of postoperative hypocalcemia with routine oral calcium and vitamin D supplements in patients with differentiated papillary thyroid carcinoma undergoing total thyroidectomy plus central neck dissection. *Cancer*. 2009;115(2):251-8.
63. Tartaglia F, Giuliani A, Sgueglia M, Biancari F, Juvonen T, Campana FP. Randomized study on oral administration of calcitriol to prevent symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg*. 2005;190(3):424-9.
64. Alhefdhi A, Mazeh H, Chen H. Role of postoperative vitamin D and/or calcium routine supplementation in preventing hypocalcemia after thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist*. 2013;18(5):533-42.
65. Sanabria A, Dominguez LC, Vega V, Osorio C, Duarte D. Routine postoperative administration of vitamin D and calcium after total thyroidectomy: a meta-analysis. *Int J Surg*. 2011;9(1):46-51.
66. Carter Y, Chen H, Sippel RS. An intact parathyroid hormone-based protocol for the prevention and treatment of symptomatic hypocalcemia after thyroidectomy. *J Surg Res*. 2014;186(1):23-8.
67. Chow TL, Choi CY, Chiu AN. Postoperative PTH monitoring of hypocalcemia expedites discharge after thyroidectomy. *Am J Otolaryngol*. 2014;35(6):736-40.
68. Sabour S, Manders E, Steward DL. The role of rapid PACU parathyroid hormone in reducing post-thyroidectomy hypocalcemia. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;141(6):727-9.
69. Tolone S, Roberto R, del Genio G, Bruscianno L, Parmeggiani D, Amoroso V, et al. The impact of age and oral calcium and vitamin D supplements on postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. A prospective study. *BMC Surg*. 2013;13 Suppl 2:S11.
70. Wang TS, Cheung K, Roman SA, Sosa JA. To supplement or not to supplement: a cost-utility analysis of calcium and vitamin D repletion in patients after thyroidectomy. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(5):1293-9.
71. Adams J, Andersen P, Everts E, Cohen J. Early postoperative calcium levels as predictors of hypocalcemia. *Laryngoscope*. 1998;108(12):1829-31.
72. Gulluoglu BM, Manukyan MN, Cingi A, Yegen C, Yalin R, Aktan AO. Early prediction of normocalcemia after thyroid surgery. *World J Surg*. 2005;29(10):1288-93.
73. Husein M, Hier MP, Al-Abdulhadi K, Black M. Predicting calcium status post thyroidectomy with early calcium levels. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127(4):289-93.
74. Luu Q, Andersen PE, Adams J, Wax MK, Cohen JI. The predictive value of perioperative calcium levels after thyroid/parathyroid surgery. *Head Neck*. 2002;24(1):63-7.
75. Moore C, Lampe H, Agrawal S. Predictability of hypocalcemia using early postoperative serum calcium levels. *J Otolaryngol*. 2001;30(5):266-70.

76. Nahas ZS, Farrag TY, Lin FR, Belin RM, Tufano RP. A safe and cost-effective short hospital stay protocol to identify patients at low risk for the development of significant hypocalcemia after total thyroidectomy. *Laryngoscope*. 2006;116(6):906-10.
77. Tredici P, Grosso E, Gibelli B, Massaro MA, Arrigoni C, Tradati N. Identification of patients at high risk for hypocalcemia after total thyroidectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2011;31(3):144-8.
78. Lee DR, Hinson AM, Siegel ER, Steelman SC, Bodenner DL, Stack BC, Jr. Comparison of Intraoperative versus Postoperative Parathyroid Hormone Levels to Predict Hypocalcemia Earlier after Total Thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;153(3):343-9.
79. Lindblom P, Westerdahl J, Bergenfelz A. Low parathyroid hormone levels after thyroid surgery: a feasible predictor of hypocalcemia. *Surgery*. 2002;131(5):515-20.
80. Lo CY, Luk JM, Tam SC. Applicability of intraoperative parathyroid hormone assay during thyroidectomy. *Ann Surg*. 2002;236(5):564-9.
81. Richards ML, Bingener-Casey J, Pierce D, Strodel WE, Sirinek KR. Intraoperative parathyroid hormone assay: an accurate predictor of symptomatic hypocalcemia following thyroidectomy. *Arch Surg*. 2003;138(6):632-6.
82. Warren FM, Andersen PE, Wax MK, Cohen JI. Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid and parathyroid surgery. *Laryngoscope*. 2002;112(10):1866-70.
83. Higgins KM, Mandell DL, Govindaraj S, Genden EM, Mechanick JI, Bergman DA, et al. The role of intraoperative rapid parathyroid hormone monitoring for predicting thyroidectomy-related hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(1):63-7.
84. Wang J, Gu J, Han Q, Wang W, Shang J. Value of intraoperative parathyroid hormone monitoring in papillary thyroid cancer surgery: can it be used to guide the choice of operation methods? *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(5):7778-85.
85. Al-Dhahri SF, Mubasher M, Al-Muhawas F, Alessa M, Terkawi RS, Terkawi AS. Early prediction of oral calcium and vitamin D requirements in post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;151(3):407-14.
86. AlQahtani A, Parsyan A, Payne R, Tabah R. Parathyroid hormone levels 1 hour after thyroidectomy: an early predictor of postoperative hypocalcemia. *Can J Surg*. 2014;57(4):237-40.
87. Bove A, Di Renzo RM, Palone G, D'Addetta V, Percario R, Panaccio P, et al. Early biomarkers of hypocalcemia following total thyroidectomy. *Int J Surg*. 2014;12 Suppl 1:S202-4.
88. Carr AA, Yen TW, Fareau GG, Cayo AK, Misustin SM, Evans DB, et al. A single parathyroid hormone level obtained 4 hours after total thyroidectomy predicts the need for postoperative calcium supplementation. *J Am Coll Surg*. 2014;219(4):757-64.
89. Islam S, Al Maqbali T, Howe D, Campbell J. Hypocalcaemia following total thyroidectomy: early post-operative parathyroid hormone assay as a risk stratification and management tool. *J Laryngol Otol*. 2014;128(3):274-8.
90. Kim JP, Park JJ, Son HY, Kim RB, Kim HY, Woo SH. Effectiveness of an i-PTH measurement in predicting post thyroidectomy hypocalcemia: prospective controlled study. *Yonsei Med J*. 2013;54(3):637-42.
91. Lam A, Kerr PD. Parathyroid hormone: an early predictor of postthyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope*. 2003;113(12):2196-200.
92. Le TN, Kerr PD, Sutherland DE, Lambert P. Validation of 1-hour post-thyroidectomy parathyroid hormone level in predicting hypocalcemia. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;43:5.
93. Lecerf P, Orry D, Perrodeau E, Lhomme C, Charretier C, Mor C, et al. Parathyroid hormone decline 4 hours after total thyroidectomy accurately predicts hypocalcemia. *Surgery*. 2012;152(5):863-8.

94. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Dobrinja C, Carrozza C, Di Stasio E, et al. Parathyroid hormone levels 4 hours after surgery do not accurately predict post-thyroidectomy hypocalcemia. *Surgery*. 2006;140(6):1016-25.
95. Puzziello A, Gervasi R, Orlando G, Innaro N, Vitale M, Sacco R. Hypocalcaemia after total thyroidectomy: could intact parathyroid hormone be a predictive factor for transient postoperative hypocalcemia? *Surgery*. 2015;157(2):344-8.
96. Salinger EM, Moore JT. Perioperative indicators of hypocalcemia in total thyroidectomy: the role of vitamin D and parathyroid hormone. *Am J Surg*. 2013;206(6):876-82.
97. Seo ST, Chang JW, Jin J, Lim YC, Rha KS, Koo BS. Transient and permanent hypocalcemia after total thyroidectomy: Early predictive factors and long-term follow-up results. *Surgery*. 2015.
98. Soon PS, Magarey CJ, Campbell P, Jalaludin B. Serum intact parathyroid hormone as a predictor of hypocalcaemia after total thyroidectomy. *ANZ J Surg*. 2005;75(11):977-80.
99. Sywak MS, Palazzo FF, Yeh M, Wilkinson M, Snook K, Sidhu SB, et al. Parathyroid hormone assay predicts hypocalcaemia after total thyroidectomy. *ANZ J Surg*. 2007;77(8):667-70.
100. Vescan A, Witterick I, Freeman J. Parathyroid hormone as a predictor of hypocalcemia after thyroidectomy. *Laryngoscope*. 2005;115(12):2105-8.
101. Australian Endocrine Surgeons Guidelines AES06/01. Postoperative parathyroid hormone measurement and early discharge after total thyroidectomy: analysis of Australian data and management recommendations. *ANZ J Surg*. 2007;77(4):199-202.
102. Noordzij JP, Lee SL, Bernet VJ, Payne RJ, Cohen SM, McLeod IK, et al. Early prediction of hypocalcemia after thyroidectomy using parathyroid hormone: an analysis of pooled individual patient data from nine observational studies. *J Am Coll Surg*. 2007;205(6):748-54.
103. Sands N, Young J, MacNamara E, Black MJ, Tamilia M, Hier MP, et al. Preoperative parathyroid hormone levels as a predictor of postthyroidectomy hypocalcemia. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;144(4):518-21.
104. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg*. 2008;143(2):132-8.
105. McCullough M, Weber C, Leong C, Sharma J. Safety, efficacy, and cost savings of single parathyroid hormone measurement for risk stratification after total thyroidectomy. *Am Surg*. 2013;79(8):768-74.
106. Payne RJ, Hier MP, Tamilia M, Young J, McNamara E, Black MJ. Postoperative parathyroid hormone level as a predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia. *J Otolaryngol*. 2003;32(6):362-7.
107. Payne RJ, Tewfik MA, Hier MP, Tamilia M, Mac Namara E, Young J, et al. Benefits resulting from 1- and 6-hour parathyroid hormone and calcium levels after thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;133(3):386-90.
108. Pisanu A, Saba A, Coghe F, Uccheddu A. Early prediction of hypocalcemia following total thyroidectomy using combined intact parathyroid hormone and serum calcium measurement. *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398(3):423-30.
109. Jumaily JS, Noordzij JP, Dukas AG, Lee SL, Bernet VJ, Payne RJ, et al. Prediction of hypocalcemia after using 1- to 6-hour postoperative parathyroid hormone and calcium levels: an analysis of pooled individual patient data from 3 observational studies. *Head Neck*. 2010;32(4):427-34.
110. Cote V, Sands N, Hier M, Black MJ, Tamilia M, McNamara E, et al. Cost savings associated with post-thyroidectomy parathyroid hormone levels. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;138(2):204-8.
111. Burgueño MJ, Garcia-Bastos JL, Gonzalez-Buitrago JM. Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. *Med Clin (Barc)*. 1995;104(17):661-70.

112. Obuchowski NA, Lieber ML, Wians FH, Jr. ROC curves in clinical chemistry: uses, misuses, and possible solutions. *Clin Chem*. 2004;50(7):1118-25.
113. López de Ullibarri I, Píta Fernández S. Curvas ROC. *Cad Aten Primaria*. 1998;5(4):229-35.
114. Obuchowski NA. Sample size calculations in studies of test accuracy. *Stat Methods Med Res*. 1998;7(4):371-92.
115. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-45.
116. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143(1):29-36.
117. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*. 1988;240(4857):1285-93.
118. Jiang Y, Metz CE, Nishikawa RM. A receiver operating characteristic partial area index for highly sensitive diagnostic tests. *Radiology*. 1996;201(3):745-50.
119. McClish DK. Analyzing a portion of the ROC curve. *Med Decis Making*. 1989;9(3):190-5.
120. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*. 1983;148(3):839-43.
121. Obuchowski NA, McClish DK. Sample size determination for diagnostic accuracy studies involving binormal ROC curve indices. *Stat Med*. 1997;16(13):1529-42.
122. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez JC, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011;12:77.
123. Jones SR, Carley S, Harrison M. An introduction to power and sample size estimation. *Emerg Med J*. 2003;20(5):453-8.
124. Payne RJ, Hier MP, Cote V, Tamilia M, MacNamara E, Black MJ. Postoperative parathyroid hormone levels in conjunction with corrected calcium values as a predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia: review of outcomes 1 year after the implementation of a new protocol. *J Otolaryngol*. 2005;34(5):323-7.
125. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Santini S, Boscherini M, De Crea C, et al. Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. *Surgery*. 2004;136(6):1236-41.
126. Pradeep PV, Ramalingam K, Jayashree B. Post total thyroidectomy hypocalcemia: A novel multi-factorial scoring system to enable its prediction to facilitate an early discharge. *J Postgrad Med*. 2013;59(1):4-8.
127. Edafe O, Prasad P, Harrison BJ, Balasubramanian SP. Incidence and predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia in a tertiary endocrine surgical unit. *Ann R Coll Surg Engl*. 2014;96(3):219-23.
128. Kawada T. Sample size in receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis. *Circ J*. 2012;76(3):768.
129. Ransohoff DF, Feinstein AR. Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests. *N Engl J Med*. 1978;299(17):926-30.
130. Robertson EA, Zweig MH, Van Steirteghem AC. Evaluating the clinical efficacy of laboratory tests. *Am J Clin Pathol*. 1983;79(1):78-86.
131. Gur D, King JL, Rockette HE, Britton CA, Thaete FL, Hoy RJ. Practical issues of experimental ROC analysis. Selection of controls. *Invest Radiol*. 1990;25(5):583-6.

132. Lachs MS, Nachamkin I, Edelstein PH, Goldman J, Feinstein AR, Schwartz JS. Spectrum bias in the evaluation of diagnostic tests: lessons from the rapid dipstick test for urinary tract infection. *Ann Intern Med.* 1992;117(2):135-40.
133. Robertson EA, Zweig MH. Use of receiver operating characteristic curves to evaluate the clinical performance of analytical systems. *Clin Chem.* 1981;27(9):1569-74.
134. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem.* 1993;39(4):561-77.
135. Orosco RK, Lin HW, Bhattacharyya N. Ambulatory thyroidectomy: a multistate study of revisits and complications. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(6):1017-23.
136. Steward DL. The pros and cons of outpatient thyroidectomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(11):1074-6.
137. Burkey SH, van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS, Schleck CD, Farley DR. Reexploration for symptomatic hematomas after cervical exploration. *Surgery.* 2001;130(6):914-20.
138. Al-Khatib T, Althubaiti AM, Althubaiti A, Mosli HH, Alwasiah RO, Badawood LM. Severe vitamin D deficiency: a significant predictor of early hypocalcemia after total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(3):424-31.
139. Erbil Y, Bozbora A, Ozbey N, Issever H, Aral F, Ozarmagan S, et al. Predictive value of age and serum parathormone and vitamin D3 levels for postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter. *Arch Surg.* 2007;142(12):1182-7.
140. Erbil Y, Barbaros U, Temel B, Turkoglu U, Issever H, Bozbora A, et al. The impact of age, vitamin D(3) level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy. *Am J Surg.* 2009;197(4):439-46.
141. Kim WW, Chung SH, Ban EJ, Lee CR, Kang SW, Jeong JJ, et al. Is preoperative vitamin D deficiency a risk factor for postoperative symptomatic hypocalcemia in thyroid cancer patients undergoing total thyroidectomy plus central compartment neck dissection? *Thyroid.* 2015;25(8):911-8.
142. Kirkby-Bott J, Markogiannakis H, Skandarajah A, Cowan M, Fleming B, Palazzo F. Preoperative vitamin D deficiency predicts postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *World J Surg.* 2011;35(2):324-30.
143. Pradeep PV, Ramalingam K. Postoperative PTH measurement is not a reliable predictor for hypocalcemia after total thyroidectomy in vitamin D deficiency: prospective study of 203 cases. *World J Surg.* 2014;38(3):564-7.
144. Yamashita H, Noguchi S, Murakami T, Uchino S, Watanabe S, Ohshima A, et al. Calcium and its regulating hormones in patients with graves disease: sex differences and relation to postoperative tetany. *Eur J Surg.* 2000;166(12):924-8.
145. Griffin TP, Murphy MS, Sheahan P. Vitamin D and risk of postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(4):346-51.
146. Lang BH, Wong KP, Cheung CY, Fong YK, Chan DK, Hung GK. Does preoperative 25-hydroxyvitamin D status significantly affect the calcium kinetics after total thyroidectomy? *World J Surg.* 2013;37(7):1592-8.
147. Nhan C, Dolev Y, Mijovic T, Rivera JA, Kallai-Sanfacon MA, Mlynarek AM, et al. Vitamin D deficiency and the risk of hypocalcemia following total thyroidectomy. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;41(6):401-6.
148. Falcone TE, Stein DJ, Jumaily JS, Pearce EN, Holick MF, McAneny DB, et al. Correlating preoperative vitamin D status with post-thyroidectomy hypocalcemia. *Endocr Pract.* 2015;21(4):348-54.
149. Navarro Valverde C, Quesada Gómez JM. Deficiencia de vitamina D en España: ¿realidad o mito? *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral.* 2014;6:5-10.

150. D'Amour P. Circulating PTH molecular forms: what we know and what we don't. *Kidney Int Suppl.* 2006(102):S29-33.
151. D'Amour P, Brossard JH, Rousseau L, Nguyen-Yamamoto L, Nassif E, Lazure C, et al. Structure of non-(1-84) PTH fragments secreted by parathyroid glands in primary and secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2005;68(3):998-1007.
152. Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, Onoda N, Takemoto Y, Tahara H, et al. Direct in vitro evidence of extracellular Ca²⁺-induced amino-terminal truncation of human parathyroid hormone (1-84) by human parathyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5774-8.